

Лечащий Врач

Lechaschi Vrach

Медицинский научно-практический журнал

ТОМ 27 № 8 2024



ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ. ГЕПАТОЛОГИЯ

- Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистая патология
- Особенности течения вирусного гепатита А у ребенка с микст-герпесвирусной инфекцией
- Криминальный детектив: к первому описанию воспалительных заболеваний кишечника
- Современные взгляды на тактику ведения пациентов с саркопенией в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени

Страничка педиатра

- Клинические особенности детей после кесарева сечения
- Детские инфекции у педиатрических пациентов в возрасте до 1 года

Издается с 1998 года

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных
Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

ISSN 1560 5175



Подписные индексы:

Каталог ФГУП «Почта России» П1642

Medical Journal Лечащий Врач 16+

Научно-практический журнал «Лечащий Врач» — профессиональное медицинское издание, в котором публикуются научно-практические статьи ведущих специалистов России и стран СНГ. Цель журнала как центра общения ученых из бывших советских республик: информировать профессиональное сообщество — практикующих врачей, медицинских работников, студентов медицинских ВУЗов и руководителей медицинских учреждений — о достижениях медицинской науки на территориях, входивших в состав бывшего СССР, способствовать формированию новых перспективных исследований, образованию и становлению научных работников и практикующих специалистов как в России, так и в странах СНГ.

Издается с 1998 года

ТОМ 27 № 8 2024

ГЛАВНЫЙ НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР Анатолий Анатольевич Стремоухов, д. м. н., профессор

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР Елена Ольгертовна Гируцкая, Lvrach@osp.ru

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР Марина Чиркова

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР Ирина Ковалёва

КОРРЕКТОР Наталья Данилова

КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕРСТКА И ГРАФИКА Татьяна Кыртикова

Телефон: (495) 725-4780, (499) 703-1854

E-mail: pract@osp.ru

<https://journal.lvrach.ru/>

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ОТДЕЛ Галина Блохина

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА Денис Самсонов

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Издательство «Открытые Системы»

Адрес редакции и издателя: 127254, город Москва,

пр-д Добролюбова, д. 3, строен. 3, комн. 13

Почтовый адрес: Россия, 123056, Москва, а/я 82

© ООО «Издательство «Открытые системы»», Оригинал-макет, 2024

Все права защищены.

Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре 05.06.2015.

Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-62007

ISSN печатной версии — 1560 5175

ISSN электронной версии — 2687 1181

Дата выхода в свет — 28.08.2024 г.

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных ВАК

Журнал включен в Научную электронную библиотеку и в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

Подписные индексы:

Каталог «Подписные издания», официальный каталог Почты России — П1642

РЕКЛАМА

Светлана Иванова, тел.: (499) 703-18-54 (доб. 341), lana@osp.ru

Юлия Патронова, тел.: (499) 703-18-54, patronova@osp.ru

МАРКЕТИНГ

Полина Коротун, marketing@osp.ru

Отпечатано в ООО «РИММИНИ»

603104, г. Нижний Новгород, ул. Красноезвездная, дом № 7а, оф. 3

Журнал выходит 12 раз в год.

Тираж 30 000 экземпляров.

Цена свободная.

Редакция оставляет за собой право на корректуру, редактуру и сокращение текстов.

Редакция несет ответственность за размещение рекламных материалов

в пределах, установленных рекламной политикой журнала «Лечащий врач».

Редакция предпринимает все установленные законом меры для публикации

правоммерной и корректной рекламы.

Воспроизведение статей журнала «Лечащий врач» допускается в соответствии

с условиями лицензии Creative Commons BY-NC-ND 4.0.



ПРЕЗИДЕНТ Михаил Борисов

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР Галина Герасина

КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР Татьяна Филина

Has been published since 1998

VOL. 27 № 8 2024

CHIEF SCIENTIFIC EDITOR Anatoly Anatolyevich Stremoukhov, Dr. of Sci (Med), Professor

EDITOR IN CHIEF Elena Girutskaya, Lvrach@osp.ru

COMMISSIONING EDITOR Marina Chirkova

SCIENTIFIC EDITOR Irina Kovaleva

CORRECTOR Nataliya Danilova

COMPUTER LAYOUT AND GRAPHICS Tatyana Kyrlikova

Tel.: +7 (495) 725-4780, (499) 703-1854

E-mail: pract@osp.ru

<https://journal.lvrach.ru/>

PROMOTION DEPARTMENT Galina Blokhina

HEAD OF PROJECT Denis Samsonov

FOUNDER AND PUBLISHER

Open Systems Publishing House LLC

Address of the founder and editorial office: 3, of. 13, Dobrolyubovapr-d, Build. 3

Moscow, 127254, Russia

Correspondence address: Russia, 123056, Moscow, PO Box 82

© 2024 The original layout. Open Systems Publishing House LLC

All rights reserved.

The journal was registered with Roskomnadzor on 06/05/2015.

Certificate of Registration of Print Media № ФС77-62007

ISSN (print) — 1560 5175

ISSN (online) — 2687 1181

Release date — 28.08.2024

The journal included in the List of Peer-reviewed Scientific Journals recommended

the Higher Certification Committee

The journal is included in the Scientific Electronic Library and the Russian Science

Citation Index (RSCI), has an impact factor.

Subscription indices:

Catalog «Subscription editions», the official catalog of the Russian Post — П1642

DEPARTMENT OF ADVERTISING

Svetlana Ivanova, Tel.: (499) 703-18-54 (ext. 341), lana@osp.ru

Julia Patronova, Tel.: (499) 703-18-54, patronova@osp.ru

MARKETING

Polina Korotun, marketing@osp.ru

Printing house ООО «РИММИНИ»

7, of. 3, Krasnozvezdnaya, Nizhnii Novgorod, 603104

The journal is published 12 times a year.

Circulation 30,000 copies.

Price: free

The editors reserve the right to proofreading, editing and shortening of texts.

The editorial board is responsible for the placement of advertising materials

within the limits established by the advertising policy of the journal «Lechaschi Vrach».

The editorial board takes all measures established by law to publish legitimate

and correct advertising.

Reproduction of articles from the Lechaschi Vrach journal is permitted under the

terms of the Creative Commons BY-NC-ND 4.0 license.

PRESIDENT Michail Borisov

DIRECTOR GENERAL Galina Gerasina

COMMERCIAL DIRECTOR Tatyana Filina

О. Н. Минушкин, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия)

А. М. Мкртумян, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии и диабетологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

Т. Е. Морозова, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней института клинической медицины, заведующая кафедрой общей врачебной практики института профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

Ч. Н. Мустафин, к.м.н., доцент кафедры радиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

Ю. Г. Мухина, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии имени акад. В. А. Таболина Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской национальной исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

Л. С. Намазова-Баранова, д.м.н., профессор, академик Российской академии наук, главный научный сотрудник, руководитель Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Центральной клинической больницы Российской академии наук Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, заведующая кафедрой факультетской педиатрии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской национальной исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

Е. А. Насонов, д.м.н., профессор, академик Российской академии наук, научный руководитель Федерального государственного бюджетного научного учреждения Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой, заведующий кафедрой ревматологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

С. В. Недогода, д.м.н., профессор, проректор по развитию регионального здравоохранения и клинической работе, заведующий кафедрой внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Волгоград, Россия)

Г. И. Нечаева, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Омск, Россия)

Г. А. Новик, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии имени профессора И. М. Воронцова Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия)

С. И. Овчаренко, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

А. Ю. Овчинников, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

В. Н. Прилепская, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе Федерального государственного бюджетного учреждения Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

В. А. Ревякина, д.м.н., профессор, заведующая отделением аллергологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи (Москва, Россия)

Е. Б. Рудакова, д.м.н., профессор кафедры Федерального государственного бюджетного учреждения Государственный научный центр Российской Федерации Федерального медицинского биофизического центра имени А. И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства России (Москва, Россия), научный консультант отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области Московский областной перинатальный центр (Балашиха, Россия)

В. М. Свистушкин, д.м.н., профессор кафедры болезней уха, горла и носа Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

А. И. Синопальников, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

А. С. Скотников, к.м.н., доцент кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и полиคลินิกической терапии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

В. В. Смирнов, д.м.н., профессор кафедры педиатрии имени академика М. Я. Студеникина Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской национальной исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

В. М. Студеникин, д.м.н., профессор, академик Российской академии естествознания и Международной академии естествознания, невролог Общества с ограниченной ответственностью Научно-практический специализированный медицинский центр «Дрим Клиник» (Москва, Россия)

Ю. Л. Солдатский, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской национальной исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий отделением оториноларингологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы (Москва, Россия)

Л. Г. Турбина, д.м.н., профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Н. В. Торопцова, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией остеопороза отдела метаболических заболеваний костей и суставов с Центром профилактики остеопороза Минздрава России на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой (Москва, Россия)

Е. Г. Филатова, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

Н. В. Чичасова, д.м.н., профессор кафедры ревматологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой (Москва, Россия)

А. Г. Чучалин, д.м.н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской национальной исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

М. Н. Шаров, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней стоматологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

М. Н. Шаполин, д.м.н., заместитель декана хирургического факультета, профессор кафедры эндоскопической урологии, уролог высшей квалификационной категории Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

В. Ю. Шило, к.м.н., доцент кафедры нефрологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

Л. Д. Школьников, д.м.н., профессор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

П. Л. Щербakov, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель генерального директора по лечебной работе Федерального научно-клинического центра физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства России (Москва, Россия)

Л. А. Щеплягина, д.м.н., профессор кафедры педиатрии факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского

П. А. Щеплев, д.м.н., профессор кафедры урологии факультета повышения квалификации медицинских работников Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской Федерации, главный уролог Московской области

Н. Д. Ющук, д.м.н., профессор, академик РАН, президент Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

ЗАРУБЕЖНЫЕ СТРАНЫ

З. Ш. Ашуров, д.м.н., профессор, директор Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр наркологии наркологии Республики Узбекистан, президент Ассоциации психиатров Узбекистана, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии Ташкентской медицинской академии, главный нарколог Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (Ташкент, Узбекистан)

В. З. Жалалова, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии Бухарского государственного медицинского института (Ташкент, Узбекистан)

Ч. Р. Рагимов, д.м.н., профессор, президент Азербайджанского общества хирургов полости рта и челюстно-лицевой области, Азербайджанский медицинский университет (Баку, Азербайджан)

А. Ш. Иноятов, д.м.н., профессор, министр здравоохранения Республики Узбекистан (Ташкент, Узбекистан)

Н. Фаткулина, д.м.н., профессор, директор института наук здоровья медицинского факультета Вильнюсского университета (Вильнюс, Литва)

В. Фейгина, д.м.н., доцент кафедры педиатрии Раттерского университета, Медицинская школа Роберта Вуда Джонсона, член Международной ассоциации детской нефрологии, Американского общества нефрологии (Чикаго, США)

Editorial board

RUSSIA

M. B. Antsiferov, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Endocrinology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Chief Physician of the Endocrinological Dispensary DZM (Moscow, Russia)

O. I. Apolikhin, Dr. of Sci. (Med), Prof., Corresponding Member of RAS, Director of the N. A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology (Moscow, Russia)

N. G. Astafieva, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Clinical Immunology and Allergology, V. I. Razumovsky Saratov State Medical University (Saratov, Russia)

V. A. Akhmedov, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Medical Rehabilitation of Additional Professional Education, Omsk State Medical University (Omsk, Russia)

D. R. Akhmedov, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Infectious Diseases named after Academician G. P. Rudnev, Dagestan State Medical University (Makhachkala, Russia)

E. B. Bashnina, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Endocrinology named after Academician V. G. Baranov, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov (St. Petersburg, Russia)

S. V. Belmer, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Hospital Pediatrics No. 2 of the Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

T. A. Bokova, Dr. of Sci. (Med), Prof., Department of Pediatrics Faculty of Improvement of Doctors, M. F. Vladimirov Moscow Regional Clinical Research Institute (Moscow, Russia)

N. V. Bolotova, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Propedeutics of Childhood Diseases, Pediatric Endocrinology and Diabetology, V. I. Razumovsky Saratov State Medical University (Saratov, Russia)

N. I. Briko, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Yu. Ya. Vengerov, Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

A. L. Vertkin, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medicine, Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

G. V. Volgina, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Nephrology of the Faculty of Additional Professional Education, Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Yu. A. Gallyamova, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Faculty of Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

N. A. Geppe, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Childhood Diseases, Faculty of Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

I. V. Druk, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Internal Medicine and Family Medicine, Omsk State Medical University (Omsk, Russia)

M. I. Dubrovskaya, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Hospital Pediatrics. acad. V. A. Tabolin, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

T. M. Zheltikova, Dr. of Sci. (Biol), Head of the Laboratory of Environmental Biotechnology, Research Institute of Vaccines and Serums named after I. I. Mechnikov (Moscow, Russia)

N. V. Zilberberg, Dr. of Sci. (Med), Prof., Deputy Director for Research, Ural Research Institute for Dermatovenereology and Immunopathology (Ekaterinburg, Russia)

I. V. Zorin, Dr. of Sci. (Med), Prof., Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics, Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia)

S. N. Zorkin, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Pediatric Surgery and Urology-Andrology, Head of the Urology Department with Reproductology and Transplantation Groups, Chief Researcher, National Medical Research Center for Children's Health (Moscow, Russia)

S. Yu. Kalinchenko, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Endocrinology, Faculty of Advanced Training of Medical Workers, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

A. V. Karaulov, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Clinical Immunology and Allergology, Sechenov First Moscow State Medical University Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

G. N. Karetkina, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

E. P. Karpova, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Pediatric Otorhinolaryngology named after prof. B. V. Shevrygin, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

E. A. Klimova, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

N. G. Kolosova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Childhood Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

P. V. Kolkhir, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Laboratory of Immuno-Dependent Dermatoses, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

E. I. Krasnova, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russia)

V. N. Kuzmin, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Reproductive Medicine and Surgery, Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

M. L. Kukushkin, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Laboratory for Fundamental and Applied Pain Problems, Institute of General Pathology and Pathophysiology (Moscow, Russia)

O. S. Levin, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Neurology with the Course of Reflexology and Manual Therapy of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

O. M. Lesnyak, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Family Medicine, Mechnikov State Medical Academy University (St. Petersburg, Russia)

M. A. Livzan, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Faculty Therapy with a Course of Occupational Diseases, Rector at the Omsk State Medical University (Omsk, Russia)

I. V. Maev, Dr. of Sci. (Med), Head of the Department of Propedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

E. Yu. Maichuk, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Hospital Therapy No. 1, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

G. A. Melnichenko, Dr. of Sci. (Med), Prof., Deputy Director for Research, The National Medical Research Center for Endocrinology (Moscow, Russia)

A. A. Mamedov, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Pediatric Dentistry, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

D. Sh. Macharadze, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Allergology and Clinical Immunology, Peoples' Friendship University of Rus (Moscow, Russia)

S. N. Mekhtiev, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Hospital Therapy, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (St. Petersburg, Russia)

O. N. Minushkin, Dr. of Sci. (Med), Head of the Department of Therapy and Gastroenterology, Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation (Moscow, Russia)

A. M. Mkrtumyan, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Endocrinology and Diabetology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

T. E. Morozova, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases of the Institute of Clinical Medicine, Head of the Department of General Medical Practice Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Ch. N. Mustafin, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Radiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Yu. G. Mukhina, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Hospital Pediatrics. ac. V. A. Tabolina, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

L. S. Namazova-Baranova, Dr. of Sci. (Med), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Chief Researcher, Head of the Research Institute of Pediatrics and Child Health Protection of the Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Head of the Department of Faculty Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University, Chief Freelance Pediatric Specialist in Preventive Medicine, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

E. L. Nasonov, Dr. of Sci. (Med), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, scientific director of the Research Institute V. A. Nasonova, Head of the Department of Rheumatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

S. V. Nedogoda, Dr. of Sci. (Med), Prof., Vice-rector for the development of regional health care and clinical work, head of the Department of Internal Medicine of the Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

G. I. Nechaeva, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Internal Medicine and Family Medicine, Faculty of Continuing Professional Education, Omsk State Medical University (Omsk, Russia)

G. A. Novik, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Pediatrics named after prof. I. M. Vorontsov, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy (St. Petersburg, Russia)

S. I. Ovcharenko, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Faculty Therapy No. 1, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

A. Yu. Ovchinnikov, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Otorhinolaryngology at the A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

V. N. Prilepskaya, Dr. of Sci. (Med), Prof., Deputy Director for Research Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia)

V. A. Revyakina, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Allergology at the Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety (Moscow, Russia)

E. B. Rudakova, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the State Scientific Center Federal Medical Biophysical Center named after A. I. Burnazyan of the Federal Medical and Biological Agency of Russia (Moscow, Russia), scientific consultant of the Department of Assisted Reproductive Technologies MO Moscow Regional Perinatal Center (Moscow, Russia)

V. M. Svistushkin, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

A. I. Sinopalnikov, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Department of Pulmonology at the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

A. S. Skotnikov, C. M. Sc., Associate Professor of the Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Polyclinic Therapy, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

V. V. Smirnov, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Pediatrics named after Academician M. Ya. Studenikin, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

V. M. Studenikin, Dr. of Sci. (Med), Prof., Academician of the Russian Academy of Natural Sciences and the International Academy of Natural Sciences, neurologist of the Limited Liability Company Scientific and Practical Specialized Medical Center "Dream Clinic" (Moscow, Russia)

Yu. L. Soldatsky, D. M. Sc., Prof. of the Department of Otorhinolaryngology, Pirogov Russian National Research Medical University, Head of the Department of Otorhinolaryngology, The Morozov Children's hospital (Moscow, Russia)

L. G. Turbina, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Neurology, Faculty of Advanced Training for Doctors, M. F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute (Moscow, Russia)

N. V. Toroptsova, Dr. of Sci. (Med), Prof., Head of the Laboratory of Osteoporosis of the Department of Metabolic Diseases of Bones and Joints with the Center for the Prevention of Osteoporosis of the Ministry of Health of Russia on the basis of V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow, Russia)

E. G. Filatova, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Nervous Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

N. V. Chichasova, Dr. of Sci. (Med), Professor at the Department of Rheumatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

A. G. Chuchalin, Dr. of Sci. (Med), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Hospital Therapy Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

M. N. Sharov, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Nervous Diseases, Faculty of Dentistry, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

M. N. Shatokhin, Dr. of Sci. (Med), Deputy Dean of the Faculty of Surgery, Professor of the Department of Endoscopic Urology, urologist of the highest qualification category of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

V. Yu. Shilo, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Nephrology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

L. D. Shkolnik, Dr. of Sci. (Med), Prof., A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

P. L. Scherbakov, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Propedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Deputy General Director for Clinical Work SRI PCM Federal Medical and Biological Agency of Russia (Moscow, Russia)

L. A. Scheplyagina, Dr. of Sci. (Med), Prof. at the Department of Pediatrics at the Faculty of Advanced Training for Doctors of the M. F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute (Moscow, Russia)

P. A. Scheplev, Dr. of Sci. (Med), Prof. of the Department of Urology at Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia), Chief Urologist of the Moscow Region

D. Yuschuk, Dr. of Sci. (Med), Prof., A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

FOREIGN COUNTRIES

Z. Sh. Ashurov, Dr. of Sci. (Med), Prof., Director of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Narcology of the Republic of Uzbekistan, President of the Association of Psychiatrists of Uzbekistan, Head of the Department of Psychiatry and Narcology of the Tashkent Medical Academy, Chief Narcologist of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (Tashkent, Uzbekistan)

V. Z. Jalalova, the docent of Pharmacology and Clinical Pharmacology Department in the Bukhara State Medical Institute (Tashkent, Uzbekistan)

Ch. R. Ragimov, Dr. of Sci. (Med), Prof., President of the Azerbaijan Society of Oral and Maxillofacial Surgeons, Azerbaijan Medical University (Baku, Azerbaijan)

A. Sh. Inoyatov, Dr. of Sci. (Med), Prof., Minister of Health of the Republic of Uzbekistan (Tashkent, Uzbekistan)

N. Fatkulina, Dr. of Sci. (Med), Director of Institute of Health Sciences Medical Faculty of Vilnius University (Vilnius, Lithuania)

V. Feygina, Dr. of Sci. (Med), Associate Professor, Department of Pediatrics, Rutgers University, Robert Wood Johnson School of Medicine, Member of the International Association of Pediatric (Chicago, USA)

Лечащий Врач

ТОМ 27 № 8 2024

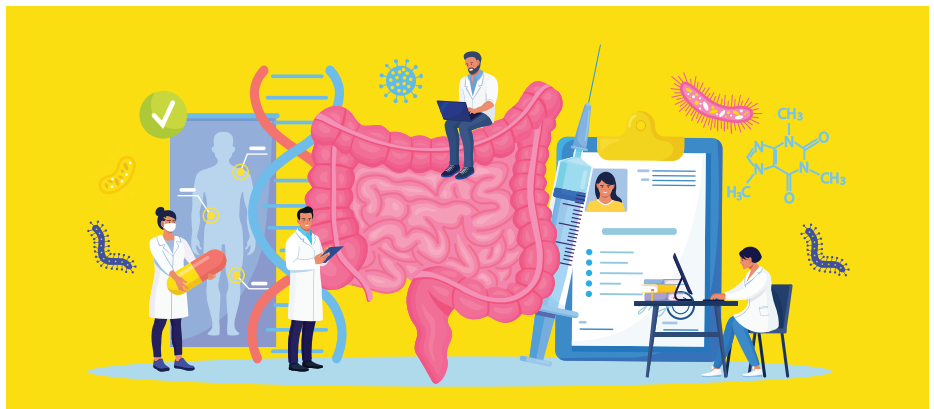
Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

Гастроэнтерология.

Гепатология

Gastroenterology.

Hepatology



8 Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистая

патология: патогенетические параллели/ Г. Ю. Кнорринг, И. Г. Пахомова,

Ю. В. Седякина, С. С. Курджиева

8 Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular pathology:

pathogenetic parallels/ G. Yu. Knorring, I. G. Pakhomova, Yu. V. Sedyakina,

S. S. Kurdzhieva

15 Особенности течения вирусного гепатита А у ребенка

с персистирующей микст-герпесвирусной инфекцией/ Е. Г. Храмцова,

М. Д. Субботина

15 Features of the course of viral hepatitis A in a child with persistent mixed

herpesvirus infection/ E. G. Khramtsova, M. D. Subbotina

24 Криминальный детектив: к первому описанию воспалительных заболеваний кишечника/ В. В. Балутский, А. В. Балутская

24 Crime detective: towards the first description of inflammatory bowel diseases/ V. V. Balutsky, A. V. Balutskaya

29 Современные взгляды на тактику ведения пациентов с саркопенией в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени/

В. А. Ахмедов, А. С. Исаева, В. С. Мариненко

29 Modern views on the management tactics of patients with sarcopenia in combination with non-alcoholic fatty liver disease/ V. A. Akhmedov,

A. S. Isaeva, V. S. Marinenko

**Страничка педиатра
Pediatrician's page**

36 Клинические особенности детей после кесарева сечения/

А. Ф. Киосов

36 Clinical features of children after caesarean section/ A. F. Kiosov

42 Детские инфекции педиатрических пациентов в возрасте до 1 года/

Н. С. Ларина, Р. С. Аракельян

42 Pediatric infections in children under the age of 1 year/ N. S. Larina,

R. S. Arakelyan

**На заметку!
On a note!**

48 Календарь событий

48 Events calendar

Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистая патология: патогенетические параллели

Г. Ю. Кнорринг¹

И. Г. Пахомова²

Ю. В. Седякина³

С. С. Курджиева⁴

¹ Российский университет медицины, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4391-2889>, knorring@mail.ru

² Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3125-6282>, pakhomova-inna@yandex.ru

³ Российский университет медицины, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2487-5509>, sedyakinayulia@gmail.com

⁴ Российский университет медицины, Москва, Россия, kafedrakf@mail.ru

Резюме

Введение. Последними исследованиями и руководствами неалкогольная жировая болезнь печени признается междисциплинарной проблемой на стыке гастроэнтерологии, кардиологии и эндокринологии. Возросший в последние годы интерес к неалкогольной жировой болезни печени как самому распространенному хроническому заболеванию определяет эту патологию как вносящую вклад в развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа. Проведенные исследования последовательно раскрывают сложные механизмы взаимовлияния сосудистой патологии и неалкогольной жировой болезни печени, а также нарушений обмена углеводного и жирового обмена.

Цель работы. Обзорная статья рассматривает патогенетические пути влияния неалкогольной жировой болезни печени на развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от факторов риска и коморбидности. Показана четкая ассоциация неалкогольной жировой болезни печени с ожирением, метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа, а также с сердечно-сосудистыми заболеваниями, что подчеркивает взаимозависимость этих коморбидных состояний.

Результаты. В течении неалкогольной жировой болезни печени можно выделить несколько патогенетических механизмов — ударов (толчков), тесно сопряженных с метаболическими нарушениями, влияющими на развитие широкого круга сердечно-сосудистой и эндокринной патологии. Также показано отрицательное влияние неалкогольной жировой болезни печени на развитие, течение и прогноз хронической болезни почек, злокачественных новообразований ряда локализаций, цирроза и рака печени. Однако существуют доказательства того, что контроль и патогенетически обоснованная терапия неалкогольной жировой болезни печени с коррекцией метаболических и сопутствующих сосудистых нарушений способны положительно повлиять на течение как самого заболевания, так и коморбидных состояний. Обсуждаются роль препаратов урсодезоксихолевой кислоты в лечении неалкогольной жировой болезни печени и влияние этой терапии на течение ассоциированных заболеваний и состояний. Отмечено наличие плеiotропных эффектов урсодезоксихолевой кислоты в первую очередь на гепатоциты с реализацией антиоксидантного, цитопротективного и антифибротического действия, а также метаболическое действие — гиполипидемический эффект, снижение уровня общего холестерина и липопротеинов низкой плотности, положительное влияние на параметры гликемии.

Заключение. Сложные взаимозависимые механизмы развития неалкогольной жировой болезни печени, сосудистой и эндокринной патологии требуют дальнейшего изучения и уточнения, в том числе для разработки новых и оценки имеющихся подходов к ведению пациентов с подобными состояниями и заболеваниями, к числу которых относится и применение урсодезоксихолевой кислоты.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатогепатит, урсодезоксихолевая кислота

Для цитирования: Кнорринг Г. Ю., Пахомова И. Г., Седякина Ю. В., Курджиева С. С. Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистая патология: патогенетические параллели. Лечащий Врач. 2024; 8 (27): 8-14. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.8.001>

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular pathology: pathogenetic parallels

German Yu. Knorring¹

Inna G. Pakhomova²

Yulia V. Sedyakina³

Svetlana S. Kurdzhieva⁴

¹ Russian University of Medicine, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4391-2889>, knorring@mail.ru

² V. A. Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3125-6282>, pakhomova-inna@yandex.ru

³ Russian University of Medicine, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2487-5509>, sedyakinayulia@gmail.com

⁴ Russian University of Medicine, Moscow, Russia, kafedrakf@mail.ru

Abstract

Background. Recent studies and guidelines recognize non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) as an interdisciplinary problem at the intersection of gastroenterology, cardiology and endocrinology. The increased interest in NAFLD in recent years, as the most common chronic disease, identifies this pathology as a participant in the development and progression of cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus. The studies carried out consistently reveal the complex mechanisms of mutual influence of vascular pathology and NAFLD, as well as carbohydrate and fat metabolism disorders.

Objective. The review article examines the pathogenetic pathways of the influence of NAFLD on the development and progression of cardiovascular diseases depending on risk factors and comorbidity. A clear association of NAFLD with obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes, as well as with cardiovascular diseases has been shown, which emphasizes the interdependence of these comorbid conditions.

Results. Analysis of the course of NAFLD identifies several pathogenetic mechanisms — shocks (shocks), closely associated with metabolic disorders that affect the development of a wide range of pathologies, cardiovascular and endocrine. The negative impact of NAFLD on the development, course and prognosis of chronic kidney disease, malignant neoplasms of a number of localizations, as well as cirrhosis and liver cancer has also been shown. However, there is evidence that control and pathogenetically based therapy of NAFLD with correction of metabolic and concomitant vascular disorders can positively affect the course of both the disease itself and comorbid conditions. The role of ursodeoxycholic acid (UDCA) drugs in the treatment of NAFLD and the impact of this therapy on the course of associated diseases and conditions are discussed. The presence of pleiotropic effects of UDCA was noted, primarily on hepatocytes with the implementation of antioxidant, cytoprotective and antifibrotic effects, as well as metabolic effects: hypolipidemic effect, reduction in the level of total cholesterol and low-density lipoproteins, and a positive effect of UDCA on glycemic parameters.

Conclusion. The complex interdependent mechanisms of the development of NAFLD, vascular and endocrine pathologies require further study and clarification, including the development of new and evaluation of existing approaches to the management of patients with similar conditions and diseases, which include the use of ursodeoxycholic acid.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, steatohepatitis, ursodeoxycholic acid

For citation: Knorring G. Yu., Pakhomova I. G., Sedyakina Yu. V., Kurdzhieva S. S. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular pathology: pathogenetic parallels. *Lechaschi Vrach.* 2024; 7 (27): 8-14. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.8.001>

Conflict of interests. Not declared.

Чуть более ста лет назад великий русский терапевт Георгий Федорович Ланг (1875-1948) предположил, что между ожирением и артериальной гипертензией (АГ), нарушениями углеводного обмена и подагрой имеется четкая связь [1]. Еще более 60 лет исследований потребовались, чтобы к 1988 г. Джеральд М. Ривен (G. M. Reaven), именуемый на Западе отцом инсулинотерапии, ввел понятие «метаболический синдром X», который включал в себя АГ, дислипотеинемии, гипертриглицеридемию, гиперинсулинемию и нарушение толерантности к глюкозе [2]. Метаболический синдром (МС) — это комплекс взаимосвязанных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета (СД) 2-го типа согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 1999) и Национальной образовательной программы США по снижению уровня холестерина, III пересмотр по терапии у взрослых (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III — NCEP ATP III, 2001) [3]. Основными компонентами МС являются нарушения углеводного обмена, абдоминальное ожирение, дислипидемия и АГ.

В последние годы в качестве активного участника метаболических нарушений при МС, ССЗ и СД 2-го типа стала рассматриваться и неалкогольная жировая болезнь печени

(НАЖБП) как самое распространенное хроническое заболевание в индустриальных странах мира и наиболее частое из диффузных заболеваний печени в России (до 71,6%) [4, 5]. В развитых странах Европы НАЖБП встречается у 20-30% взрослого населения, в Азии — у 5-18% и примерно у 31-35% жителей Ближнего Востока и Южной Америки, что акцентирует внимание в том числе и на алиментарном компоненте генеза [6, 7]. В России проведено несколько эпидемиологических исследований НАЖБП: в 2007-2008 гг. она была выявлена у 27% пациентов амбулаторной практики [8]. В 2013-2014 гг., по данным исследования DIREG 2, ее распространенность у амбулаторных пациентов увеличилась до 37,1% [9].

НАЖБП в значительной мере ассоциирована с МС и рассматривается как его компонент или печеночная манифестация [10, 11]. Имеет место четкая ассоциация НАЖБП с ожирением, СД 2-го типа, ССЗ и хронической болезнью почек (ХБП). Убедительные доказательства позволяют предположить, что эти коморбидные или ассоциированные состояния оказывают двунаправленное влияние на свое естественное течение. Отсюда следует вывод, что правильное ведение НАЖБП может положительно повлиять на течение коморбидных состояний и наоборот.

НАЖБП — этиологически неоднородное заболевание, объединенное общим патоморфологическим феноменом: избыточным накоплением нейтрального жира — триглицеридов (ТГ) и свободных жирных кислот (СЖК) как внутри гепатоцитов, так и внеклеточно с прогрессирующим асептическим воспалением и последующим фиброзом. Группа международных экспертов предложила использовать вместо НАЖБП термин «метаболически ассоциированная жировая болезнь печени», который, по экспертному мнению, более адекватно отражает сущность заболевания [12]. Предложение связано с тем, что болезнь сопровождается мультисистемными расстройствами и является гетерогенной патологией с различными причинами, проявлениями и течением.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАЖБП И ВЗАИМОСВЯЗЬ С ССЗ

В патогенезе НАЖБП выделяют несколько основных патогенетических механизмов — так называемых ударов или толчков. При ожирении в роли первого толчка выступает первичное накопление СЖК и ТГ в гепатоците. Печень становится местом накопления ТГ, которые синтезируются из пищевых жирных кислот (ЖК) или углеводов — глюкозы и фруктозы [13]. При инсулинорезистентности (ИР) и СД источником ЖК становится липолиз ТГ из жировой клетчатки, а при отсутствии ожирения без пищевой перегрузки ЖК образующийся нейтральный жир накапливается в подкожной бурой жировой клетчатке как источник резервной энергии под воздействием ряда гормонов и медиаторов [14].

Дальнейшее отложение жира (в печени, поджелудочной железе, миокарде и даже скелетных мышцах) происходит после перегрузки жировой ткани циркулирующими в крови ТГ. В итоге печень становится местом накопления ТГ, а бурая жировая ткань — резервуаром энергетических субстратов [15]. Подобное накопление ТГ (как в жировой ткани, так и экстраклеточное) сопровождается повреждением части гипертрофированных адипоцитов или гепатоцитов, к ним впоследствии мигрируют активированные иммунocyты (макрофаги), которые выделяют цитокины и активируют иммунные реакции замедленного типа — развивается хроническое системное воспаление [16].

Измененная жировая ткань выделяет семейство так называемых перилипинов, из которых для патогенеза НАЖБП важное значение имеют адипонектин и лептин [5]. Перегруженные жиром ткани снижают или теряют чувствительность к регулирующему воздействию инсулина и других регуляторных гормонов и медиаторов, развивается ИР. Фактически печень принимает на себя функции белой жировой ткани — синтезирует провоспалительные и прогипергликемические перилипины, что углубляет ИР. Сегодня известно, что ИР имеет полигенный характер, у каждого конкретного пациента на тканевом и системном уровне есть отличия в гормонально-медиаторном оркестре, при этом достаточно много пациентов остаются «метаболически здоровыми» даже при тяжелом ожирении [17].

ИР приводит к гиперпродукции инсулина и переключает обмен веществ с окисления глюкозы на β -окисление жира. Как в мышечной ткани, так и в печени и в мозге СЖК конкурируют с глюкозой как ключевым энергетическим субстратом, однако этот путь выработки энергии сопряжен с развитием феномена липотоксичности — вторым толчком патогенеза НАЖБП и главной причиной развития неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). Оксидативный стресс в гепатоцитах активирует липолиз и нарушает синтез ЖК в митохондриях и эндоплазматическом ретикулуме. Также

липотоксичность приводит к появлению в гепатоцитах большого количества свободных перекисей, которые активно повреждают полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) фосфолипидов клеточных мембран — цитоплазматической мембраны клетки и, главное, мембран, из которых состоят сами митохондрии и эндоплазматический ретикулум [18–20].

Повреждение и разрушение ПНЖК фосфолипидов нарушают структуру, метаболическую активность и сигнальную функцию клеточных мембран, мембранных органелл и самих клеток, перекиси также опасны для ДНК и РНК гепатоцитов. Липотоксичность запускает апоптоз последних, в паренхиме печени на фоне жировой инфильтрации развиваются первичное хроническое воспаление и фиброз — основа НАСГ [21]. При этом по современным представлениям НАСГ считается мультисистемным заболеванием из-за его ключевой роли в атерогенезе и формировании кардиометаболического континуума [22].

Показано увеличение риска развития СД 2-го типа, ССЗ, ХБП, а также рака печени и толстой кишки у пациентов с НАСГ [23]. НАСГ в 6–10 раз увеличивает риск смерти от цирроза и рака печени, в 5 раз — от ССЗ независимо от всех других сердечно-сосудистых рисков [24].

Вследствие нарушения функции клеточных мембран и прямого подавления синтеза желчных кислот при НАСГ в гепатоците нарушаются основные пути утилизации избытков холестерина (ХС) — синтез из ХС желчных кислот и активный транспорт ХС в желчь [25]. Нарушение вязкости, текучести и метаболической активности клеточных мембран является универсальным патогенетическим механизмом формирования тканевых и системных осложнений НАСГ — апоптоза гепатоцитов, нарушения метаболического ресурса печени и организма в целом, дислипидемии, билиарной недостаточности. Свободный ХС легко проникает в клеточные мембраны и уменьшает относительное содержание эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ) — основных метаболически активных компонентов мембраны, обеспечивающих ее вязкость и текучесть. Инфильтрация ХС особенно негативно влияет на метаболическую активность митохондрий, эндоплазматического ретикулума и аппарата Гольджи, изменяя соотношение ХС/ЭФЛ (в частности, фосфатидилхолина) в мембранах [11, 16].

Таким образом, НАСГ приводит к кардинальному нарушению метаболизма ХС и накоплению в печени его прекурсоров, а также формирует второй важнейший фактор атерогенеза — системное воспаление. С клинической точки зрения развитие НАСГ сопровождается мультисистемными проявлениями раннего атеросклероза и ССЗ [26, 27]. В проведенном метаанализе 27 перекрестных исследований установлена связь между НАСГ и маркерами субклинического течения атеросклероза при ССЗ и МС:

- уменьшение эластичности артерий — 6 исследований;
- нарушение вазодилатации (эндотелиальная дисфункция) — 7 исследований;
- увеличение толщины комплекса «интима — медиа» сонных артерий — 16 исследований;
- повышенная кальцификация коронарных артерий — 7 исследований [28].

У пациентов с НАСГ вследствие нарушения обмена высокоэнергетических фосфатов и ИР увеличивается толщина эпикардального жира, развиваются ранние изменения субстратного метаболизма миокарда, приводящие к диастолической дисфункции сердца, ранней гипертрофии миокарда левого желудочка, жировой дистрофии и очаговому фиброзу миокарда с увеличением риска развития застойной сердечной недостаточности [29]. При верифицированных ССЗ

у пациентов с НАСГ раньше образуются атеросклеротические бляшки в коронарных и каротидных артериях, увеличивается прокоагулянтная активность плазмы, чаще развиваются безболевая ишемия миокарда, фибрилляция предсердий и желудочковые нарушения ритма сердца [26, 27].

Значимость влияния НАЖБП на развитие или ухудшение течения ССЗ показана и в крупном когортном исследовании пациентов, наблюдаемых после коронарографии, где выявлена ведущая роль стеатоза в развитии смертельных сосудистых рисков [30]. Авторы отметили в выводах, что стеатоз на 70% увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений в сравнении с пациентами с неизменной печенью, а также что стеатоз оставался независимо связанным со смертельными рисками для пациента даже после коррекции показателей липидного обмена и стеноза сосудов.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ

Отмечаются различия или перевес в сторону одного или нескольких метаболических механизмов, действие которых способствует увеличению содержания ТГ и ХС в паренхиме печени:

- повышенное поступление ТГ или ЖК из пищи или жировой ткани (ИР, прием глюкокортикоидов, экстремальное голодание);
- усиление синтеза СЖК в печени (при избытке углеводов в рационе, синдроме мальабсорбции любой этиологии, еюноилоанастомозе);
- нарушение выведения ТГ из печени вследствие уменьшения синтеза апопротеинов, необходимых для образования липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) (при белковой недостаточности, голодании, синдроме мальабсорбции, подавлении синтеза белка под действием четыреххлористого углерода, фосфора, больших доз тетрациклина);
- подавление окисления СЖК (холестаз, генетические нарушения глюкуроноизации);
- нарушение образования и/или транспорта апопротеинов и липопротеидов вследствие дефектов задействованных ферментов или транспортеров (интоксикации, беременность, наследственные болезни).

Увеличение секреции ХС гепатоцитами одновременно приводит к уменьшению выработки первичных желчных кислот — развитию билиарной недостаточности и еще большему уменьшению растворимости холестерина. В общем смысле этот механизм всегда сопутствует прогрессирующему атерогенезу, пожилому возрасту и терапии статинами. Накопление ХС в гепатоцитах может также происходить при DOWN-регуляции ключевого фермента CYP7α цитохрома P450. При помощи CYP7α в гепатоцитах из ХС ежедневно синтезируется около 500 мг новых желчных кислот взамен тех, что были выведены с фекалиями (около 5% общего пула). Этот метаболический путь является основным не только для синтеза желчных кислот, но и для утилизации избытка ХС, поскольку приводит к утилизации до 80% ХС, циркулирующего в плазме [31].

Активность CYP7α увеличивается при уровне ХС в рационе более 2%, и происходит это посредством активации ядерных рецепторов LXR, регулирующих экспрессию гена, кодирующего активность этого фермента [32]. Активная реабсорбция желчных кислот из кишечника тормозит CYP7α и синтез желчных кислот ХС в гепатоцитах. Цель этого тонкого механизма — защита гепатоцитов и холангиоцитов от избыточного накопления желчных кислот, обладающих токсичным детергентным действием [33, 34].

На первый взгляд, это плохо и должно увеличивать литогенность желчи вследствие снижения секреции желчных кислот. Однако изучение молекулярных механизмов ауторегуляции синтеза желчных кислот недавно привело к более тонкому пониманию их ключевого регулирующего влияния на метаболизм ХС, ТГ и самих себя. В 1999 г. почти одновременно были опубликованы результаты исследований, впервые показавших, что соли желчных кислот являются прямыми активаторами ядерных рецепторов FXRα (NR1H4), регулирующих экспрессию генов, участвующих в секреции, транспорте и метаболизме первичных желчных кислот, ХС и ТГ как гепатоцитах, так и в плазме [35–37]. Подавление синтеза новых желчных кислот в цитозоле гепатоцита происходит посредством активации FXR при высокой концентрации желчных кислот, поступающих из энтерогепатической циркуляции. Однако стимуляция FXR также увеличивает скорость захвата желчных кислот из плазмы посредством переносчиков OATP (SLC21) и NTCP (SLC10A1) и активирует экскрецию солей желчных кислот в первичные желчные каналы переносчиком BSEP (ABCB11).

Одновременно стимуляция FXR активирует переносчик MDR3, секретирующий в желчь фосфатидилхолин. Следовательно, интегрально активная энтерогепатическая циркуляция обеспечивает включение многокомпонентного механизма защиты гепатоцитов от токсичности желчных кислот при одновременном уменьшении сатурации ХС в желчи и снижении риска образования желчных камней [38, 39]. При НАЖБП у больных с синдромом мальабсорбции в процессе энтерогепатической циркуляции происходит перманентная потеря желчных кислот, которая, как это ни парадоксально, также приводит к накоплению в печени ТГ и ЛПОНП, которые ежедневно расходуются на синтез ХС и новых желчных кислот.

Активация FXR предотвращает накопление ТГ и ЛПОНП в печени, висцеральной клетчатке и плазме. При этом в печени действительно накапливается ХС, который в данный момент не нужен для синтеза желчных кислот. Однако одновременно стимуляция FXR активирует экскрецию не этерифицированного ХС в желчь при помощи переносчика ABCG5/8 [40]. Позднее было установлено, что эндогенные желчные кислоты также являются сигнальными молекулами для рецепторов TGR5 к G-протеину, стимуляция которых приводит к увеличению энергетического обмена организма путем активации тиреоидных гормонов [41]. В эксперименте на мышах оказалось, что добавление холевой кислоты к высококалорийному рациону позволяет предотвратить ожирение и развитие ИР путем увеличения липолиза в бурой жировой клетчатке.

Таким образом, активная физиологическая энтерогепатическая циркуляция желчных кислот в условиях сбалансированного рациона питания служит надежной профилактикой не только образования желчных камней, но и развития жировой болезни печени с липидным квартетом и ИР [42, 43].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ НАЖБП: РОЛЬ ПРЕПАРАТОВ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ

Принципиально важным в лечении НАЖБП является профилактика прогрессирования заболевания печени, регресс стеатоза, стеатогепатита и фиброза, а также снижение кардиометаболических факторов риска [11, 44]. При этом используются как немедикаментозные меры (диета и физическая активность), так и медикаментозная коррекция.

К немедикаментозным мерам относятся модификация образа жизни, оптимизация физической активности, снижение массы тела, диетическая коррекция (ограничение калорийности, средиземноморский вариант питания). Важно под-

черкнуть, что данный подход позволяет не только уменьшить содержание жира в печени, но и значительно снизить риски кардиометаболических осложнений. Так, было показано, что скандинавская ходьба 2–3 раза в неделю по 30–60 мин на протяжении 6 мес и более приводит к уменьшению содержания жира в печени на 24,4% [46]. А снижение массы тела на 5% ассоциировано с регрессией стеатоза и более чем на 10% – фиброза печени [47]. Таким образом, немедикаментозные мероприятия являются ключевым направлением в лечении НАЖБП.

Несмотря на актуальность проблемы НАЖБП и понимание механизмов ее развития, лекарственные препараты (ЛП), предлагаемые для терапии данного заболевания, не обладают возможностью его вылечить. Вместе с тем в клинической практике достаточно широко применяются препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), которые обладают плеiotропными эффектами и способны оказывать на гепатоциты антиоксидантное, цитопротективное и антифибротическое действие [44–48].

Кроме того, УДХК обладает собственным гиполипидемическим эффектом – снижает уровень общего ХС и липопротеинов низкой плотности [49]. Вместе с тем механизмы, участвующие в снижении уровня ХС при назначении УДХК, полностью не выяснены.

Положительное влияние УДХК на параметры гликемии (уровень глюкозы в крови натощак, концентрацию гликозилированного гемоглобина и индекс ИР) как еще одного кардиометаболического фактора риска было показано в систематических обзорах и метаанализе [50, 51].

Важно отметить необходимость сочетания немедикаментозных мер и рациональной длительной фармакотерапии. Прием препаратов УДХК рекомендуется продолжать курсом не менее 6 месяцев, при необходимости назначается и более длительная терапия. Препарат может быть назначен при всех формах НАЖБП, особенно у пациентов с различными формами коморбидности, начиная со стадии стеатоза [51]. Кроме того, УДХК может быть рекомендована пациентам на всех стадиях НАЖБП, так как снижает основные риски данного заболевания: риск трансформации в цирроз и сердечно-сосудистые риски, неразрывно и доказательно ассоциированные с НАЖБП, а также способствует улучшению гистологической картины и восстановлению печени [44, 52].

Среди разнообразия ЛП УДХК, представленных на фармацевтическом рынке России, выделяется референтный для Евросоюза и РФ препарат Урсофальк®. Этот статус препарата основан на качестве субстанции, обширной доказательной базе, также немаловажна скорость достижения максимального эффекта [53]. Показано, что Урсофальк обеспечивает более высокую концентрацию УДХК в желчи и печени по сравнению с другими препаратами УДХК, произведенными в ЕС и Японии [54].

Также преимущество Урсофалька перед другими препаратами УДХК, представленными в РФ, было продемонстрировано динамикой растворения билиарного сладжа: спустя 3 месяца эффективность растворения сладжа при применении Урсофалька составила 43%, что примерно в два раза выше, чем при использовании других препаратов УДХК ($p < 0,05$). Достоверная разница в эффективности растворения сладжа между препаратами сохранялась на протяжении всего времени наблюдения (до 12 месяцев включительно, рис.) [55].

Урсофальк может быть рекомендован как препарат выбора для коррекции метаболических нарушений у пациентов с НАЖБП и ассоциированными сосудистыми нарушениями и заболеваниями.



Рис. Сравнительная эффективность Урсофалька и других препаратов УДХК в растворении билиарного сладжа [53] / Comparative efficacy of Ursafalk and other UDCA preparations in the dissolution of biliary sludge [53]

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, НАЖБП не только представляет собой самое частое хроническое заболевание печени в мире, но и достаточно часто ассоциирована с ожирением, СД 2-го типа и ССЗ. Ведение таких коморбидных пациентов требует от клинициста рационального подхода как к диагностике, так и к терапии, в том числе в содружестве с другими специалистами (кардиологами, эндокринологами и т. д.). Назначение препаратов УДХК с учетом плеiotропных эффектов представляется вполне обоснованным на любой стадии стеатоза печени, при этом курс терапии должен быть длительным. **ЛВ**

Вклад авторов:

Концепция статьи – Кнорринг Г. Ю., Пахомова И. Г.
Написание текста – Пахомова И. Г., Курджиева С. С.
Редактирование – Седякина Ю. В., Кнорринг Г. Ю.
Утверждение окончательного варианта статьи – Кнорринг Г. Ю., Пахомова И. Г., Седякина Ю. В.

Contribution of authors:

Concept of the article – Knorring G. Yu., Pakhomova I. G.
Text development – Pakhomova I. G., Kurdzhieva S. S.
Editing – Sedyakina Yu. V., Knorring G. Yu.
Approval of the final version of the article – Knorring G. Yu., Pakhomova I. G., Sedyakina Yu. V.

Литература/References

1. Ланг Г. Ф. Гипертоническая болезнь. Л.: Медгиз, 1950.
Lang G. F. Hypertonic disease. Leningrad: Medgiz; 1950. (In Russ.)
2. Reaven G. M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988; 37 (12): 1595–1607. <https://doi.org/10.2337/diab.37.12.1595>.
3. Bloomgarden Z. T. Symposium: Debating the Metabolic Syndrome. Medscape Conference Coverage, based on selected sessions. American Diabetes Association 66th Scientific Sessions; June 9–13, 2006, Washington, DC.
4. Byrne C. D., Targher G. NAFLD: a multisystem disease. J. Hepatol. 2015; 1 (62): 47–64.
5. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени. Под ред. акад. РАН, проф. В. Т. Ивашкина. Российское общество по изучению печени. М., 2015. 29 с.

- Diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. Ed. acad. RAS, prof. V. T. Ivashkin. Russian Society for the Study of the Liver. M., 2015. 29 p. (In Russ.)
6. Sayiner M., Koenig A., Henry L., Younossi Z. M. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in the United States and the Rest of the World. *Clin Liver Dis*. 2016; (20): 205-214.
7. Koenig A. B., Younossi Z. M., Koenig A. B., et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016; 64 (1): 73-84. <https://doi.org/10.1002/hep.28431>.
8. Драпкина О. М., Смирин В. И., Ивашкин В. Т. Патогенез, лечение и эпидемиология НАЖБП — что нового? Эпидемиология НАЖБП в России. *Русский медицинский журнал*. 2011; 28: 1-4.
Drapkina O. M., Smirin V. I., Ivashkin V. T. Pathogenesis, treatment and epidemiology of NAFLD — what's new? *Epidemiology of NAFLD in Russia. Russkij meditsinskij zhurnal*. 2011; 28: 1-4. (In Russ.)
9. Ивашкин В. Т., Драпкина О. М., Маев И. В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *РЖГГК*. 2015; 6: 31-41.
Ivashkin V. T., Drapkina O. M., Maev I. V., i dr. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in patients of outpatient practice in the Russian Federation: results of the DIREG 2 study. *RZhGGK*. 2015; 6: 31-41. (In Russ.)
10. Корнеева О. Н., Драпкина О. М., Буеверов А. О., Ивашкин В. Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома. *Клин. персп. гастроэнтерогепатол*. 2005; 4: 21-24.
Korneeva O. N., Drapkina O. M., Bueverov A. O., Ivashkin V. T. Non-alcoholic fatty liver disease as a manifestation of metabolic syndrome. *Klin. persp. Gastroenteropatol*. 2005; 4: 21-24. (In Russ.)
11. Маевская М. В., Котовская Ю. В., Ивашкин В. Т., Ткачева О. Н., Трошина Е. А., Шестакова М. В., Бредер В. В., Гейвандова Н. И., Доуцин В. Л., Дудинская Е. Н., Еришова Е. В., Кодзоева Х. Б., Комишова К. А., Корочанская Н. В., Майоров А. Ю., Мишина Е. Е., Надинская М. Ю., Никитин И. Г., Погосова Н. В., Тарзиманова А. И., Шамхалова М. Ш. Национальный Консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями. *Терапевтический архив*. 2022; 94 (2): 216-253.
Maevskaya M. V., Kotovskaya Y. V., Ivashkin V. T., Tkacheva O. N., Troshina E. A., Shestakova M. V., Breder V. V., Geyvandova N. I., Doshchitsin V. L., Dudinskaya E. N., Ershova E. V., Kodzoeva K. B., Komshilova K. A., Korochanskaya N. V., Mayorov A. Y., Mishina E. E., Nadinskaya M. Y., Nikitin I. G., Pogosova N. V., Tarzimanova A. I., Shamkhalova M. S. The National Consensus statement on the management of adult patients with non-alcoholic fatty liver disease and main comorbidities. *Terapevticheskii arkhiv*. 2022; 94 (2): 216-253. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.02.201363>.
12. Eslam M., Newsome P. N., Sarin S. K., Anstee Q. M., Targher G., Romero-Gomez M., et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J. Hepatol*. 2020; 73 (1): 202-209. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.039>.
13. Caligiuri A., Gentilini A., Marra F. Molecular Pathogenesis of NASH. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016; 17 (9): 1575. <https://doi.org/10.3390/ijms17091575>.
14. Green C. J., Hodson L. The Influence of Dietary Fat on Liver Fat Accumulation. *Nutrients*. 2014; 6 (11): 5018-5033. DOI: 10.3390/nu6115018.
15. Ferramosca A., Zara V. Modulation of hepatic steatosis by dietary fatty acids. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2014; 20 (7): 1746-1755. DOI: 10.3748/wjg.v20.i7.1746.
16. Wang W. et al. -3 polyunsaturated fatty acids-derived lipid metabolites on angiogenesis, inflammation and cancer. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2014; 1: 13-20. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2014.07.002>.
17. Byrne C. D. Ectopic fat, insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease. *Proc Nutr Soc*. 2013; 72 (4): 412-419. <https://doi.org/10.1017/S0029665113001249>.
18. Byrne C. D. Dorothy Hodgkin Lecture 2012: non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance and ectopic fat: a new problem in diabetes management. *Diabet Med*. 2012; 29 (9): 1098-1107. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2012.03732.x>.
19. Schaffer J. E. Lipotoxicity: Many Roads to Cell Dysfunction and Cell Death: Introduction to a Thematic Review Series. *Journal of Lipid Research*. 2016; 57 (8): 1327-1328. <https://doi.org/10.1194/jlr.E069880>.
20. Rutkowski J. M., Stern J. H., Scherer P. E. The cell biology of fat expansion. *J Cell Biol*. 2015; 208 (5): 501-512. <https://doi.org/10.1083/jcb.201409063>.
21. Tsochatzis E. A. Adipokines in Nonalcoholic Steatohepatitis: From Pathogenesis to Implications in Diagnosis and Therapy. *Mediators Inflamm*. 2009; 2009: 831670. <https://doi.org/10.1155/2009/831670>.
22. Lonardo A., Sookoian S., Chonchol M., et al. Cardiovascular and systemic risk in non-alcoholic fatty liver disease — atherosclerosis as a major player in the natural course of NAFLD. *Curr Pharm Des*. 2013; 19 (29): 5177-5192.
23. Wende A. R., Symons J. D., Abel E. D. Mechanisms of Lipotoxicity in the Cardiovascular System. *Current hypertension reports*. 2012; 14 (6): 517-531. <https://doi.org/10.1007/s11906-012-0307-30>.
24. Bhatia L. S. et al. Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor? *European Heart Journal*. 2012; 33: 1190-1200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr453>.
25. Musso G., Gambino R., Cassader M. Cholesterol metabolism and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Prog Lipid Res*. 2013; 52 (1): 175-191. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2012.11.002>.
26. Oni E. T., et al. A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care? *Atherosclerosis*. 2013; 230: 258-267.
27. Targher G., Day C. P., Bonora E. Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N Engl J Med*. 2010; 363: 1341-1350. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0912063>.
28. Драпкина О. М., Чапаркина С. О. Взаимосвязь метаболического синдрома, асептического воспаления и дисфункции эндотелия. *Российские медицинские вести*. 2007; 3 (12): 67-75.
Drapkina O. M., Chaparkina S. O. Relationship between metabolic syndrome, aseptic inflammation and endothelial dysfunction. *Rossijskie medicinskie vesti*. 2007; 3 (12): 67-75. (In Russ.)
29. Fracanzani A. L., Pisano G., Consonni D., et al. Epicardial Adipose Tissue (EAT) Thickness Is Associated with Cardiovascular and Liver Damage in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *PLoS ONE*. 2016; 11 (9): e0162473. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162473>.
30. Nandini M., Meyersohn Th., Mayrhofer K. E., Corey P. S., Douglas U. H., Maros F. S., et al. Association of Hepatic Steatosis With Major Adverse Cardiovascular Events, Independent of Coronary Artery Disease. 2021; 19 (7): 1480-1488.e14. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.07.030>.
31. Twisk J., Hoekman M. F., Mager W. H., et al. Heterogeneous expression of cholesterol 7 alpha-hydroxylase and sterol 27-hydroxylase genes in the rat liver lobulus. *J Clin Invest*. 1995; 95: 1235-1243.
32. Chiang J. Y., Kimmel R., Stroup D. Gene. Regulation of cholesterol 7alpha-hydroxylase gene (CYP7A1) transcription by the liver orphan receptor (LXRalpha). 2001; 10; 262 (1-2): 257-265.
33. Russell D. W. The enzymes, regulation, and genetics of bile acid synthesis. *Annu Rev Biochem*. 2003; 72: 137-174.
34. Chiang J. Y. Regulation of bile acid synthesis: pathways, nuclear receptors, and mechanisms. *J Hepatol*. 2004; 40: 539-551.
35. Parks D. J., Blanchard S. G., Bledsoe R. K., et al. Bile acids: natural ligands for an orphan nuclear receptor. *Science*. 284: 1365-1368.
36. Makishima M., Okamoto A. Y., Repa J. J., et al. Identification of a nuclear receptor for bile acids. *Science*. 284: 1362-1365.
37. Wang H., Chen J., Hollister K., et al. Endogenous receptor FXR/BAR. *Mol Cell*. 3: 543-553.
38. Alrefai W. A., Gill R. K. Bile acid transporters: structure, function, regulation and pathophysiological implications. *Pharm Res*. 2007; 24 (10): 1803-1823.
39. Lefebvre P., Cariou B., Lien F., et al. Role of Bile Acids and Bile Acid Receptors in Metabolic Regulation. *Physiol Rev*. 2009; 89: 147-191.
40. Trauner M., Claudel T., Fickert P., et al. Bile acids as regulators of hepatic lipid and glucose metabolism. *Dig Dis*. 2010; 28 (1): 220-224.

41. Watanabe M., Houten S. M., Matak C., et al. Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation. *Nature*. 2006; 439: 484-489.
42. Ke Ma, Pradip K. Saha, et al. Farnesoid X receptor is essential for normal glucose homeostasis. *J. Clin. Invest.* 2006; 116: 1102-1109.
43. Fiorucci S., Mencarelli A., Palladino G., Cipriani S. Bile-acid-activated receptors: targeting TGR5 and farnesoid-X-receptor in lipid and glucose disorders. *Trends Pharmacol Sci.* 2009; 30 (11): 570-580.
44. Пахомова И. Г., Кнорринг Г. Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистая патология: особенности ведения пациента на клиническом примере. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022; 205 (9): 290-297. Pakhomova I. G., Knorring G. Yu. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular pathology: features of patient management on a clinical example. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2022; 205 (9): 290-297. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-205-9-290-297>.
45. Cheng S., Ge J., Zhao C., et al. Effect of aerobic exercise and diet on liver fat in pre-diabetic patients with non-alcoholic-fatty-liverdisease: A randomized controlled trial. *Sci Rep.* 2017; 7 (1): 15952. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-16159-x>.
46. Vilar-Gomez E., Martinez-Perez Y., Calzadilla-Bertot L., et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015; 149 (2): 367-378. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.005>.
47. Wu P., Zhao J., Guo Y., et al. Ursodeoxycholic acid alleviates nonalcoholic fatty liver disease by inhibiting apoptosis and improving autophagy via activating AMPK. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020; 27; 529 (3): 834-838.
48. Dufour J. F., Oneta C. M., Gonvers J. J., et al. Swiss Association for the Study of the Liver. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin e in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006; 4 (12): 1537-1543. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.09.025>.
49. Simental-Mendía L. E., Simental-Mendía M., Sánchez-García A., et al. Impact of ursodeoxycholic acid on circulating lipid concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Lipids Health Dis.* 2019; 18 (1): 88. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1041-4>.
50. Sánchez-García A., Sahebkar A., Simental-Mendía M., SimentalMendía L. E. Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacol Res.* 2018; 135: 144-149. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.08.008>.
51. Higinio Mappala et al. The efficacy of ursodeoxycholic acid in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: A 15-year systematic review. *Gut.* 2019; 68 (Suppl 1): A1-A166.
52. Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Туркина С. В., и соавт. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; 185 (1): 4-52. Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Turkina S. V., et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2021; 1 (1): 4-52. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52>.
53. Ахмедов В. А. Метаболические эффекты урсодезоксихолевой кислоты у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Лечащий Врач. 2024; 4 (27): 71-76. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.4.010>. Akhmedov V. A. Metabolic effects of ursodeoxycholic acid in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Lechaschi Vrach.* 2024; 4 (27): 74-76. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.4.010>
54. Setchell K. D., Galzigna L., O'Connell N., et al. Bioequivalence of a new liquid formulation of ursodeoxycholic acid (Ursofalk suspension) and Ursofalk capsules measured by plasma pharmacokinetics and biliary enrichment. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 21 (6): 709-721. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02385.x.
55. Хлынов И. Б., Акименко Р. И., Гурикова И. А. и др. Билиарный сладж: опыт терапии в реальной клинической практике. Лечащий Врач. 2019; 4: 80-83. Khlynov I. B., Akimenko R. I., Gurikova I. A., et al. Biliary sludge: therapeutic experience in the real clinical practice. *Lechaschi Vrach.* 2019; 4: 80-83. (In Russ.)

Сведения об авторах:

Кнорринг Герман Юрьевич, к.м.н., доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи лечебного факультета научно-образовательного института клинической медицины имени Н. А. Семашко, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 127006, Москва, ул. Долгоруковская, 4; knorring@mail.ru

Пахомова Инна Григорьевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии с клиникой Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; pakhomova-inna@yandex.ru

Седякина Юлия Владимировна, к.м.н., доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи лечебного факультета научно-образовательного института клинической медицины имени Н. А. Семашко, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 127006, Москва, ул. Долгоруковская, 4; sedyakinayulia@gmail.com

Курджиева Светлана Сергеевна, ассистент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи лечебного факультета научно-образовательного института клинической медицины имени Н. А. Семашко, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 127006, Москва, ул. Долгоруковская, 4; kafedrakf@mail.ru

Information about the authors:

German Yu. Knorring, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medicine of the Faculty of Medicine of the N. A. Semashko Scientific and Educational Institute of Clinical Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Russian University of Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Dolgorukovskaya str., Moscow, 127006, Russia; knorring@mail.ru

Inna G. Pakhomova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy with Clinic, Federal State Budgetary Institution V. A. Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Akkuratova str., St. Petersburg, 197341, Russia; pakhomova-inna@yandex.ru

Yulia V. Sedyakina, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medicine of the Faculty of Medicine of the N. A. Semashko Scientific and Educational Institute of Clinical Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Russian University of Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Dolgorukovskaya str., Moscow, 127006, Russia; sedyakinayulia@gmail.com

Svetlana S. Kurdzhieva, Assistant of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medicine of the Faculty of Medicine of the N. A. Semashko Scientific and Educational Institute of Clinical Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Russian University of Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Dolgorukovskaya str., Moscow, 127006, Russia; kafedrakf@mail.ru

Поступила/Received 19.05.2024

Поступила после рецензирования/Revised 16.07.2024

Принята в печать/Accepted 20.07.2024

Особенности течения вирусного гепатита А у ребенка с персистирующей микст-герпесвирусной инфекцией

Е. Г. Храмцова¹✉

М. Д. Субботина²

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, eugenmed@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3106-0076>

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия, m.03@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8748-7146>

Резюме

Введение. На сегодняшний день в структуре вирусных гепатитов лидирующую позицию занимает вирусный гепатит А, его течение при типичных формах обычно является благоприятным. Однако в последние годы частота вирусного гепатита А возросла, причем заболеваемость повысилась также в эндемичных районах РФ при реактивации хронических герпесвирусных инфекций у реконвалесцентов новой коронавирусной инфекции COVID-19. Проведенное в 2011 г. отечественными авторами Г. В. Волинец, А. С. Потаповым и Н. Л. Пахомовской исследование позволило установить хронический герпесвирусный гепатит у 19,26% детей (18 человек) при обследовании 107 детей с хроническими диффузными заболеваниями печени. Этиология поражения печени в 39% случаев (7 детей) представлена моногерпесвирусной инфекцией Эпштейна — Барр или вирусом герпеса человека 6-го типа. Остальные случаи хронического герпесвирусного гепатита были обусловлены микст-формами герпетических возбудителей — вирусной инфекцией Эпштейна — Барр и вирусом герпеса человека 6-го типа или вирусом простого герпеса 1-го и 2-го типов с вирусом герпеса человека 6-го типа. При микст-формах герпетического гепатита имело место среднетяжелое течение за счет синдромов цитолиза и холестаза, но с быстрой положительной динамикой на фоне противогерпетической терапии.

Цель работы. Изучение течения вирусного гепатита А у ребенка 8 лет при реактивации герпетической микст-инфекции (вирус Эпштейна — Барр, цитомегаловирус, вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов, вирус герпеса человека 6-го типа).

Материалы и методы. У больного имело место тяжелое течение вирусного гепатита А за счет синдромов цитолиза (повышение аланинаминотрансферазы до 76 норм), холестаза и гепатопривного синдрома (снижение протромбинового индекса до 48,6%), ассоциированное с активацией персистирующей герпесвирусной микст-инфекции.

Результаты. На фоне применения противогерпетической терапии (ацикловир) и терапии интерфероном альфа-2b имела место быстрая положительная динамика состояния больного (в течение 4–5 дней) по лабораторным и клиническим данным. В данном клиническом случае на фоне заболевания вирусным гепатитом А имела место реактивация персистирующей микст-герпетической инфекции, причем последняя явилась триггером развития тяжелой формы основного заболевания.

Заключение. При инфицировании гепатотропным возбудителем (вирус гепатита А) рекомендуется обследование на коморбидную хроническую герпесвирусную инфекцию при наличии показаний, например, принадлежности к группе часто болеющих детей.

Ключевые слова: вирусный гепатит А, дети, герпесвирусная инфекция, микст-герпесвирусная инфекция, герпесвирусная моноинфекция, персистирующая герпесвирусная инфекция

Для цитирования: Храмцова Е. Г., Субботина М. Д. Особенности течения вирусного гепатита А у ребенка с персистирующей микст-герпесвирусной инфекцией. Лечащий Врач. 2024; 8 (27): 15–23. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.8.002>

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Features of the course of viral hepatitis A in a child with persistent mixed herpesvirus infection

Elena G. Khramtsova¹✉

Mariya D. Subbotina²

¹ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia, eugenmed@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3106-0076>

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia, m.03@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8748-7146>

Abstract

Background. Today in the structure of viral hepatitis viral hepatitis A takes the lead position, the course of typical forms is usually favorable. Over the last few years, however, the frequency of viral hepatitis A has become higher, with increased morbidity in non-endemic areas of the Russian Federation, also with reactivation of chronic herpesvirus infections in re-convalescents of the new coronavirus infection Covid19. The research by the Russian scientists Volynets G. V., Potapov A. S., Pakhomovskaya N. L. in 2011 allowed to diagnose chronic herpesvirus hepatitis in 19.26% of children (18) during the examination of 107 children with chronic diffuse liver diseases. The etiology of liver damage in 39% of cases (7 children) was represented by monoherpesvirus infection: Epstein — Barr virus infection or human herpes virus type 6. The other cases of chronic herpesvirus hepatitis were due to mixtures of herpetic pathogens: Epstein — Barr virus infection and human herpes virus type 6, or herpes simplex virus type 1-2 with human herpes virus type 6. In mixtures of herpetic hepatitis there was a moderately severe course due to syndromes of cytolysis and cholestasis, but with rapid positive dynamics as a result of anti-herpetic therapy.

Objective. To investigate the course of viral hepatitis A in an 8-year-old child with reactivation of herpetic mixt-infection (VEB, CMV, HPV-1, type 2, HHV-6).

Materials and methods. The patient had a severe course of viral hepatitis A due to cytolysis syndromes (ALT increased to 76 norms), cholestasis and hepatoprivine syndrome (PTI decreased to 48.6%), associated with activation of persistent herpesvirus infection.

Results. There was a rapid positive dynamics of the patient's condition (within 4-5 days) according to laboratory and clinical data on the basis of anti-herpetic therapy (acyclovir) and interferon alfa-2b therapy. In this clinical case during the onset of viral hepatitis A there was reactivation of persistent mixtherpetic infection, and the latter was the trigger for the development of severe form of the underlying disease process.

Conclusion. In case of infection with a hepatotropic pathogen (hepatitis A virus) it is recommended to examine for comorbid chronic herpesvirus infection if there are indications, for example, belonging to the group of "frequently ill children".

Keywords: viral hepatitis A, children, herpesvirus infection, mixt herpesvirus infection, mono herpesvirus infection, persistent herpesvirus infection

For citation: Khramtsova E. G., Subbotina M. D. Features of the course of viral hepatitis A in a child with persistent mixed herpesvirus infection. *Lechaschi Vrach.* 2024; 8 (27): 15-23. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.8.002>

Conflict of interests. Not declared.

В последние 10 лет заболеваемость вирусными гепатитами, в частности вирусным гепатитом А (ВГА), характеризовалась отчетливой тенденцией к снижению, однако за прошедшие годы отмечается ее некоторое повышение. По данным Статистического сборника Росстата за 2023 г., при учете заболеваемости вирусными гепатитами А, В и С у детей от 0 до 14 лет основную позицию занимает ВГА, составляя в среднем 60–65% от общей заболеваемости при расчете на 100 тысяч населения [1]. В течение 10 лет (с 2010 г. по 2021 г.) заболеваемость ВГА в возрасте от 0 до 14 лет снизилась с 9,8% до 4,1%, с незначительным повышением в 2022 г. до 4,8% [2].

ВГА является управляемой инфекцией, хотя в отдельных регионах показатели заболеваемости относительно высоки (республики Коми, Хакасия и Якутия) [3]. По данным Росстата, представленным в медицинской прессе, только за первый месяц 2023 г. заболеваемость острыми вирусными гепатитами возросла на 45%, причем преобладает увеличение заболеваемости ВГА в 1,5 раза (всего заболело 300 человек), прирост заболеваемости вирусным гепатитом С (ВГС) составил 42%, вирусным гепатитом В (ВГВ) — 11% по данным прошлого года. По мнению директора НИЦ по профилактике и лечению вирусных инфекций, руководителя герпес-центра МНОЦ МГУ Г. Х. Викулова, рост заболеваемости вирусными гепатитами, в частности ВГА, может быть частично обусловлен распространенностью реактивированных форм герпес-вирусных инфекций у пациентов, перенесших COVID-19 [4].

С начала 2024 г. по данным Роспотребнадзора неблагоприятная ситуация по заболеваемости ВГА сложилась в Забайкальском крае, число случаев заболевания возросло в 2 раза, причем среди заболевших дети составляют 33,3%. Данный регион не является эндемичным по ВГА, частично ситуация связана с ростом числа завозных случаев [5].

Изучение характера течения вирусного гепатита А у детей в основном касается тяжелых форм, которые хотя и встреча-

ются достаточно редко, но требуют обязательной расшифровки предрасполагающих факторов.

Клинические проявления ВГА могут быть весьма разнообразными, от бессимптомной инфекции до молниеносного гепатита, и зависят в первую очередь от состояния иммунной системы, а также от возраста пациента, массивности и продолжительности инфицирования [6, 7]. Поражение печени у детей младше 6 лет в 70% случаев протекает бессимптомно, а у детей старшего возраста и взрослых пациентов инфекция протекает с желтухой и высокими уровнями сывороточных аминотрансфераз, причем в процессе лечения чаще наблюдается быстрая обратная положительная динамика [8].

Течение вирусных гепатитов, в частности ВГА на фоне герпетической инфекции, в настоящее время является малоизученной проблемой. Герпесвирусная инфекция при заражении одним или несколькими возбудителями может протекать как хроническое заболевание с периодами активации, так и как бессимптомное носительство. Ряд герпетических возбудителей — вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типа (ВПГ), вирус Эпштейна — Барр (ВЭБ), цитомегаловирус (ЦМВ) и вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ 6-го типа) могут поражать печень, инфицирование чаще происходит в детском возрасте [9–12].

По данным исследования Г. Г. Тотолян, Л. Ю. Ильченко, И. Г. Федорова и соавт. (2013) установлено, что частота инфицирования ВПГ 1-го типа, ВПГ 2-го типа, ВЭБ и ЦМВ взрослых с хроническими заболеваниями печени составляет 99% [13, 14]. Также обнаружилось, что в 63,4% случаев имела место латентная и/или персистирующая микст-герпетическая инфекция ВПГ 1-го и 2-го типа и ВЭБ. При реактивации герпесвирусной инфекции (ГВИ) отмечалось нарастание цитолитического синдрома (реактивация ВПГ 2-го типа), холестаза и гепатопривного синдрома при цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) [13]. Исследования по выявлению ГВИ с хроническими диффузными заболеваниями печени у детей, проведенные Г. В. Волюнец, А. С. Потаповым

и Н. Л. Пахомовской в 2011 г., позволили выявить хронический герпесвирусный гепатит у 18 детей (19,26%) при сплошном обследовании 107 пациентов, причем моноинфекция имела место в 39% случаев (7 детей) и ассоциировалась с ВЭБ, или ВГЧ 6-го типа, или ВПГ 1-го либо 2-го типа. Микст-инфекция включала сочетание ВЭБ + ВГЧ 6-го типа или, реже, ВПГ 1-го и 2-го типа + ВГЧ 6-го типа.

Активность синдрома цитолиза при хроническом герпесвирусном гепатите соответствовала в большинстве случаев критериям легкого лечения: повышение трансаминаз было в среднем до 4–5 норм, хотя в некоторых случаях возрастало до пограничных значений со среднетяжелым течением (до 10–15 норм). Наиболее выраженное повышение трансаминаз было у детей с ВПГ 1-го и 2-го типа и Эпштейна – Барр-вирусной инфекцией (ЭБВИ), синдром холестаза был наиболее высоким у детей с ВПГ 1-го и 2-го типа и ЦМВИ.

Всем пациентам проводилась специфическая противогерпесвирусная терапия (препараты ацикловира в суточной дозе 50 мг на 1 кг массы тела в сутки курсом до трех недель) с отчетливой положительной клинико-лабораторной динамикой герпесвирусного поражения печени [15]. В зарубежных источниках имеются описания клинических случаев у взрослых с тяжелым течением ВГА с развитием острой печеночной недостаточности, в частности, при одновременном инфицировании несколькими генотипами вируса ВГА, коинфекции с ВПГ, а также, безусловно, в случаях развития ВГА при хронических гепатитах В и С [7, 16].

Герпетическая инфекция — фактор риска тяжелого течения ВГА у детей. Согласно данным доклада Европейского бюро Всемирной организации здравоохранения (1987), герпетической инфекцией заражено более 90% населения земного шара, причем заражение обычно происходит на третьем году жизни [17–20]. В России ВПГ 1-го и 2-го типа инфицированы примерно 15 млн населения [21, 22].

Достаточно часто происходит одновременное заражение несколькими герпесвирусами, причем возможно развитие как неспецифической клинической картины, так и типичного симптомокомплекса инфекционного мононуклеоза (ИМ) [23]. ИМ чаще вызывается вирусом герпеса 4-го типа — ВЭБ, хотя может быть обусловлен ЦМВ, ВГЧ 6-го типа или ассоциацией двух или трех возбудителей семейства *Herpesviridae* [24–26].

У детей ИМ часто протекает с поражением печени и развитием вторичного гепатита, так как вирусы группы герпеса (ВПГ 1-го, 2-го типа, ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ 6-го, 7-го типа и т. д.) обладают гепатотропностью, обусловленной прямым повреждением гепатоцитов и воздействием воспалительных медиаторов (цитокины, FAS-лиганды, фактор некроза опухоли — ФНО) [27, 28]. К особенностям поражения печени при ИМ у детей можно отнести внезапный выраженный подъем уровня билирубина и трансаминаз, гепатоспленомегалию и быструю положительную динамику клинико-лабораторных показателей на фоне лечения [29].

Из-за тропности герпесвирусов к клеткам лимфоидной и ретикуло-эндотелиальной системы инфекция характеризуется хроническим течением и пожизненным персистированием возбудителя, и, при наличии факторов риска, может происходить ее реактивация, причем наличие вируснейтрализующих антител не обеспечивает защиту от рецидивов, так как возбудитель внедряется в ДНК клетки-хозяина, делая ее невосприимчивой для системы иммунологического надзора [30].

ИМ может развиваться при первичном инфицировании или при реактивации хронической инфекции, классическая клиническая картина развивается в 18% случаев, в ряде

случаев заболевание протекает как острое респираторное заболевание [29, 31].

ИМ при реактивации ВЭБ характеризуется продолжительной лихорадкой в сочетании с умеренным увеличением небных миндалин с островчатым налетом и незначительной гепатоспленомегалией [14, 23]. В детском возрасте гепатит при ИМ, обусловленном ВЭБ, часто проявляется холестатическим синдромом [14]. При реактивации персистирующей ЦМВ-инфекции ИМ характеризуется длительной лихорадкой и лимфаденопатией [24, 25].

К наиболее частым клиническим и лабораторным признакам острой формы ЦМВ-инфекции относят желтуху, гепатоспленомегалию, умеренно выраженные проявления синдромов холестаза, цитолиза и печеночно-клеточной недостаточности. Основным в клинической картине ЦМВ-гепатита является синдром холестаза, длительно сохраняются гепатоспленомегалия, субиктеричность кожи и слизистых оболочек [11, 25, 32].

ИМ, обусловленный ВГЧ 6-го типа, отличается относительно редким развитием тонзиллофарингита и гепатоспленомегалии, специфичным является развитие характерной сыпи.

Острый ВГА у инфицированных ВПГ протекает в среднетяжелой форме, в большинстве случаев с лихорадкой (86,4%), а также болевым (97,7%), астеническим (95,5%), диспептическим (79,5%) и катаральным (75%) синдромами [16, 18].

Целью данного исследования является изучение течения вирусного гепатита А у ребенка 8 лет на фоне герпетической микст-инфекции (ВЭБ, ЦМВ, ВПГ 1-го, 2-го типа, ВГЧ 6-го типа).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Больной М., 8 лет, поступил в приемное отделение СПб ГБУЗ «Детская инфекционная больница № 3» с жалобами на повторную рвоту, субфебрильную температуру, снижение аппетита, головную боль, слабость, ноющие боли в правом подреберье.

Из анамнеза болезни известно, что мальчик заболел 8 дней назад, когда на фоне полного благополучия появилась фебрильная температура, заложенность носа, боль в горле. Участковым педиатром установлен диагноз «ОРВИ», лечение симптоматическое. С 5-го дня заболевания температура снизилась до субфебрильной, общее состояние характеризовалось вялостью, слабостью, присоединились рвота после еды (3 эпизода) и разлитые боли в животе ноющего характера умеренной интенсивности, потемнела моча, появилась желтушность кожных покровов и склер.

Ребенок родился в семье здоровых родителей (роды первые, в срок) с нормотрофией, оценка при рождении по шкале Апгар — 8/8 баллов. Мальчик от первой беременности, протекавшей с токсикозом первой половины, срочных родов. Физиологическая желтуха отсутствовала. Первое прикладывание к груди — в первые 30 минут жизни. Преимущественно грудное вскармливание до 6 месяцев, смешанное с 6 до 18 месяцев. Физическое и психомоторное развитие на первом году жизни соответствовало возрасту. Вакцинировался по индивидуальному графику в связи с частыми простудными заболеваниями, от гепатита В и коронавирусной инфекции не вакцинирован.

Перенесенные инфекции: ветряная оспа, легкое течение, типичная форма, в возрасте 8 лет (за 6 месяцев до настоящего заболевания), ОРВИ — 5–6 раз в год, протекают по типу назофарингита.

Аллергологический анамнез не отягощен.

Эпидемиологический анамнез: до 4 лет проживал в Таджикистане, за 3 месяца до настоящего заболевания выез-

жал в Таджикистан. В текущем месяце за пределы Санкт-Петербурга и Ленинградской области не выезжал.

При поступлении температура — 37,6 °С, состояние средней тяжести, тяжесть обусловлена умеренными симптомами интоксикации, диспептическим и желтушным синдромами. При объективном осмотре ребенок правильного телосложения, достаточного питания. Кожные покровы и склеры желтушной окраски, язык обложен серо-желтым налетом. Антропометрические показатели соответствуют возрасту, физическое развитие гармоничное, уровень средний, мезосоматотип.

Подчелюстные, передне- и заднешейные лимфатические узлы пальпируются с обеих сторон, единичные, диаметром 1 см, плотноэластичные, подвижные, умеренно болезненны.

При пальпации сердечный толчок не определяется, верхушечный толчок — в четвертом межреберье по левой среднеключичной линии, ограниченный пределами одного межреберья, умеренной силы, совпадает с левой границей относительной сердечной тупости. Пульс на *a. radialis* симметричен, ритмичен, 94 удара в минуту, удовлетворительного наполнения и напряжения.

При аускультации тоны сердца ритмичные, звучные, их соотношение правильное, шумов нет, артериальное давление (АД) на правой руке — 100/60 мм. рт.ст. При перкуссии над легкими звук ясный, легочный, симметричный. При аускультации легких дыхание везикулярное, проводится равномерно, хрипов нет. Частота дыхательных движений (ЧДД) — 23 удара в минуту (уд./мин). При поверхностной пальпации живота кожной гиперестезии и мышечной защиты не определяется. Печень выступает из-под края реберной дуги на 5 см, край закруглен, плотноэластичной консистенции, умеренно болезненный. Селезенка +3,5 см. Симптом Орнтера — Грекова положительный. Перитонеальные симптомы отрицательные. Моча темная. Стула не было. Менингеальной и очаговой симптоматики нет.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В клиническом анализе крови при поступлении выявлен лейкоцитоз — $18,3 \times 10^9/\text{л}$, лимфоцитоз, тромбоцитопения, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) ускорена до 18 мм/ч (табл. 1).

Динамика показателей клинического анализа крови характеризуется умеренным лейкоцитозом с практически полной нормализацией на 9-й день госпитализации (на второй неделе заболевания) и лимфоцитозом с последующим нестабильным снижением (на 12-й день стационарного лечения — 39%), незначительным моноцитозом на 15-й день болезни и нормализацией СОЭ к 12-му дню стационарного лечения.

В табл. 2 представлены данные биохимических показателей сыворотки крови в ходе настоящей госпитализации. При поступлении были высокие показатели аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) — повышение до 2998 ЕД/л и 3671 ЕД/л соответственно, повышены уровни общего билирубина до 94,1 мкмоль/л преимущественно за счет прямой фракции (до 56,6 мкмоль/л), а также гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) — до 197 ЕД/л, что свидетельствует о выраженном синдроме цитолиза (за счет повышения АЛТ в 75 раз, АСТ в 90 раз), холестаза (за счет повышения ГГТ в 18 раз, билирубина в 5 раз), гепатопривном синдроме (снижение общего белка и протромбинового индекса — ПТИ, увеличение международного нормализованного отношения — МНО) (табл. 2, 3).

Исходя из результатов коагулограммы, представленных в табл. 3, на момент поступления наблюдается снижение ПТИ до 48,5%, увеличение МНО до 1,44, при выписке ПТИ и МНО составили 100% и 0,97 соответственно.

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости краниокаудальный размер правой доли печени составил 94,7 мм, переднезадний размер — 86,3 мм, краниокаудальный размер левой доли — 76,5 мм, переднезадний размер — 0,7 мм, желчный пузырь — 58,7 мм × 20,4 мм, селезенка — 88 × 35 мм, выявлена умеренная гепато- и спленомегалия, диффузные изменения в паренхиме печени, признаки дисфункции желчного пузыря. На электрокардиограмме (ЭКГ) при поступлении ритм синусовый, вертикальная электрическая позиция сердца, вольтаж соответствует норме, частота сердечных сокращений (ЧСС) — 75 уд./мин, выявлена неполная бифасцикулярная блокада правой ножки пучка Гиса и передневерхней левой ножки пучка Гиса.

Для уточнения этиологии гепатита были проведены исследования крови на маркеры вирусных гепатитов А, В, С, Е,

Таблица 1. Динамика изменения показателей клинического анализа крови за время госпитализации пациента М., 8 лет [таблица составлена авторами] / The Dynamics of Changes in Complete Blood Count Parameters During the Hospitalization of an 8-Year-Old Patient M. [table compiled by the authors]

День госпитализации	RBC	HGB	WBC	PLT	NEU (%)	LYMP (%)	MONO (%)	EO (%)	СОЭ (мм/ч)
1-й день (8-й день болезни)	4,8	123	18,3	110	32	58	9	1	18
7-й день (15-й день болезни)	4,6	120	9,2	170	54	34	11	1	22
12-й день (22-й день болезни)	4,8	120	6,0	250	53	39	7	1	10

Таблица 2. Динамика изменения основных биохимических показателей пациента М., 8 лет, за период стационарного обследования и лечения [таблица составлена авторами] / The dynamics of changes in the main biochemical indicators in patient M., 8 years old, during the period of inpatient examination and treatment [table compiled by the authors]

День госпитализации	Общий билирубин (мкмоль / л)	Прямой билирубин (мкмоль / л)	Непрямой билирубин (мкмоль/л)	АЛТ (ЕД/л)	АСТ (ЕД/л)	ГГТ (ЕД/л)	Альфа-амилаза (ЕД/л)	С-реактивный белок (мг/л)	Мочевина (ммоль/л)	Креатинин (мкмоль/л)	Общий белок (г/л)
1-й день	94,1	56,6	39,5	998	3671	197	111	58	4,75	66,2	58
4-й день	66,1	52,2	13,9	1442	344	150	90	44	4,17	46,0	69
8-й день	24,0	16,8	7,2	432	81	110	48	24	3,81	42,5	70
12-й день	20,1	8,5	11,6	165	66	75	46	5	4,22	50,1	72

Таблица 3. Динамика изменения показателей коагулограммы пациента М., 8 лет / Dynamics of changes in coagulation profile indicators in patient M., 8 years old

День госпитализации	ПТИ (%)	МНО (ЕД)	ТВ (сек)	АЧТВ (сек)	Фибриноген (г/л)
2-й день	48,5	1,44	13,6	32,7	2,37
4-й день	100,0	0,97	12,6	29,3	2,17

Примечание. ТВ — тромбиновое время; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время

Таблица 4. Результаты серологического исследования на антитела к вирусным гепатитам и герпесвирусным инфекциям больного М., 8 лет [таблица составлена авторами] / Results of serological testing for antibodies to viral hepatitis and herpesvirus infections in patient M., 8 years old [table compiled by the authors]

Показатели иммуноферментного анализа крови	Значения
Антитела класса М (IgM) к HAV	12,01
Антитела класса G (IgG) к HAV	6,64
Антитела класса М (IgM) к CMV	0,63
Антитела класса G (IgG) к CMV	172,9
Антитела класса М (IgM) к капсидному антигену EBV	1,91
Антитела класса G (IgG) к капсидному антигену EBV	6,74
Антитела класса G (IgG) к ядерному антигену EBV	2,76
Антитела класса М (IgM) <i>Herpes simplex virus</i> I, II	3,5
Антитела класса G (IgG) <i>Herpes simplex virus</i> I, II	8,91
Суммарные антитела IgM и IgG к HCV	0,06
HBeAg HBV	0,41
Антитела класса М (IgM) к HEV	0,01
Антитела класса G (IgG) к HEV	0,02
Антитела класса G (IgG) <i>Herpes virus</i> VI	7,2

герпетических вирусов — ЦМВ, ВЭБ, ВПГ 1-го, 2-го типа и ВГЧ 6-го типа.

В табл. 4 представлены результаты серологических исследований методом иммуноферментного анализа (ИФА). Подтверждено наличие у больного ВГА (выявлены антитела к ВГА класса М — 12,01). К ЦМВИ выявлен невысокий титр антител (АТ) класса М (0,63) и высокие значения АТ класса G (172,9), что указывает на стадию реактивации.

Обнаружение АТ класса М к капсидному антигену ВЭБ в количестве 1,91 и АТ класса G (IgG) к капсидному антигену ВЭБ в количестве 6,74 наиболее вероятно указывает на затяжное или хроническое течение этой инфекции в стадии обострения. Установлено наличие АТ класса М к вирусам простого герпеса 1-го и 2-го типа, что указывает на стадию реактивации. На реактивацию персистирующей герпетической инфекции, ассоциированной с ВГЧ 6-го типа, указывают высокие значения АТ класса G — 7,2.

Полученные данные серологического обследования на герпетическую инфекцию подтвердили наличие у больного в качестве сопутствующей патологии персистирующей герпетической микст-инфекции (ЦМВ, ВЭБ, ВПГ 1-го и 2-го типа, ВГЧ 6-го типа) в стадии реактивации (табл. 4).

Общий анализ мочи — в норме, посевы кала на патогенную флору отрицательные. Реакция непрямой гемагглютинации с сальмонеллезным и псевдотуберкулезным диагностикумами отрицательная. В копроцитограмме признаки нарушения переваривания выражены умеренно, ахолия стула, яйца

гельминтов и цисты лямблий не обнаружены. Посевы из зева и носа на флору отрицательны.

С учетом клинико-лабораторных данных поставлен клинический диагноз: острый вирусный гепатит А, желтушная форма, тяжелая степень тяжести. Сопутствующий диагноз: персистирующая микст-герпетическая инфекция (ВЭБ, ЦМВ, ВПГ 1-го, 2-го типа, ВГЧ 6-го типа) в стадии реактивации. Дискинезия желчевыводящих путей с обменными нарушениями.

Согласно клиническим рекомендациям по ВГА у детей сочетание клинических (интоксикация, желтуха, увеличение печени на 5 см, спленомегалия), лабораторных (ПТИ — 48,5%, общий билирубин — 94,1 мкмоль/л, АЛТ — 2298 ЕД/л) и инструментальных (умеренная гепатомегалия, спленомегалия, диффузные изменения в паренхиме печени по данным УЗИ) признаков подтверждает наличие у больного тяжелой степени острого ВГА.

В качестве лечения использовалась дезинтоксикационно-инфузионная, патогенетическая, симптоматическая и иммуномодулирующая терапия. Для профилактики геморрагического синдрома при сниженном ПТИ использовался раствор Викасола (1%), для нормализации функции желудочно-кишечного тракта — раствор лактулозы, желчеобразования и желчевыведения — Лив.52 и папаверин, функции поджелудочной железы — панкреатин. Учитывая подтверждение сопутствующей персистирующей микст-герпетической инфекции (ВЭБ, ЦМВ, ВПГ 1-го, 2-го типа, ВГЧ 6-го типа), мальчик получал ацикловир, а также иммуномодулирующую терапию — интерферон альфа-2b.

Динамика состояния больного за период госпитализации (пребывание в стационаре составило 13 дней) характеризовалась улучшением состояния и значимым снижением активности синдромов поражения печени. По данным лабораторных маркеров тяжести течения гепатитов (табл. 2), уже на 4-й день стационарного лечения (12-й день болезни) значение АЛТ снизилось с 76,8 нормы до 36,9 нормы (верхняя граница АЛТ — 39 ЕД/л), а АСТ — с 71,1 нормы до увеличения в 7 норм (верхняя граница нормы АСТ — 47 ЕД/л). На рис. 1 отчетливо прослеживается быстрая положительная динамика АЛТ и АСТ уже к четвертому дню стационарного лечения.

На 4-й день госпитализации состояние больного улучшилось до средней тяжести, температура 36,3 °С, сохранились желтуха, общая слабость, аппетит снижен, ЧДД — 20 в минуту, ЧСС — 75 уд./мин, АД — 110/70 мм рт. ст., печень выступает из-под реберной дуги по среднеключичной линии на 4 см, плотная, болезненная при пальпации, селезенка +1 см, плотная, умеренно болезненная при пальпации. Также к этому сроку общий билирубин снизился с 94,1 мкмоль/л до 66,1 мкмоль/л (на 28 мкмоль/л) и восстановился на 100% такой важный маркер тяжести поражения печени, как ПТИ (табл. 2, 3). К восьмому дню госпитализации (начало 3-й недели болезни, 16-й день) состояние было средней тяжести, сохранялась незначительная желтушность кожи (общий билирубин — 24 мкмоль/л), печень выступала из-под реберной дуги по среднеключичной линии на 3 см, плотноэластиче-

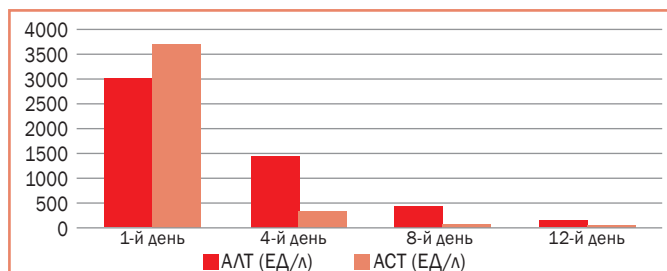


Рис. 1. Динамика изменения показателей АЛТ и АСТ у пациента М. восьми лет за время нахождения в стационаре [предоставлено авторами] / Dynamics of changes in ALT and AST levels in patient M., eight years old, during hospitalization [provided by the authors]

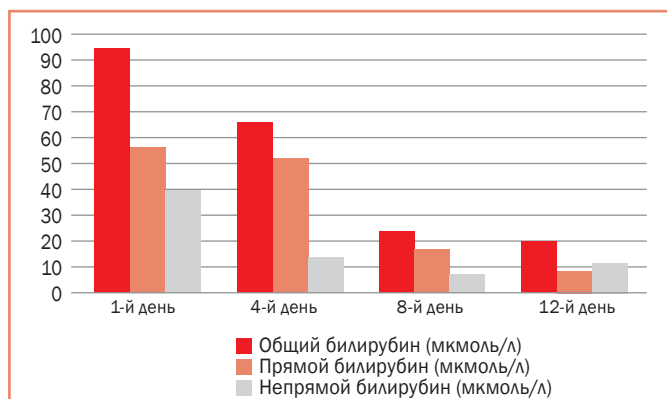


Рис. 2. Динамика изменений показателей билирубина пациента М. восьми лет за время нахождения в стационаре [предоставлено авторами] / Dynamics of bilirubin levels in patient M., 8 years old, during hospital stay [provided by the authors]

ской консистенции, умеренно болезненная, селезенка +1 см. На рис. 2 видна значимая обратная динамика синдрома холестаза по показателям билирубина к 8-му дню пребывания в стационаре, показатель прямого билирубина снизился почти в 3 раза.

По динамике показателей трансаминаз на рис. 1 к 8-му дню стационарного лечения АЛТ снизилась до 11 норм против 36,9 нормы, а АСТ — до 1,7 нормы против 7 норм на 4-й день стационарного лечения. К моменту выписки (12-й день госпитализации, 22-й день заболевания) состояние ребенка удовлетворительное, желтухи не отмечается (билирубин в норме), аппетит хороший, ЧДД — 18 в минуту, ЧСС — 82 уд./мин, АД — 115/70 мм рт. ст., живот безболезненный, печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см, селезенка +1 см. Значение АЛТ снизилось до 4,23 нормы, АСТ составило 1,4 нормы. Мальчик выписан под наблюдение инфекциониста по месту жительства с рекомендациями по дальнейшему ведению.

Таким образом, на 22-й день болезни в биохимическом анализе крови сохранялся синдром цитолиза по данным трансаминаз (соответственно АСТ — 165 ЕД/л, АСТ — 65,7 ЕД/л), что свидетельствует о массивном поражении печени несколькими возбудителями и о вероятном риске перехода ВГА в хроническое течение на фоне персистирующей микст-герпетической инфекции.

ОБСУЖДЕНИЕ

Особенности клинического течения ВГА в начале заболевания характеризуются выраженной активностью процесса с интоксикацией, кратковременным фебрилитетом, катаральным синдромом с проявлениями острого фолликулярного тонзиллита. Сохранение лихорадки, интоксикации, диспептического синдрома, лимфаденопатии и спленомегалии на фоне желтушного периода можно трактовать как особенности течения заболевания, нельзя исключать их связь с персистирующей герпетической инфекцией.

Клиническими показаниями для обследования на герпетическую инфекцию у данного больного послужили особенности течения преджелтушного периода — фолликулярный тонзиллит, шейная лимфаденопатия, спленомегалия. Увеличение АЛТ и АСТ в желтушном периоде более чем в 70 раз (соответственно 76,8 и 71,1 нормы) не является характерным для течения типичной желтушной цитолитической формы ВГА [15, 16], столь значимое повышение трансаминаз требует дообследования для уточнения коморбидной патологии. Безусловно, в плане дифференциальной диагностики проведено обследование на ВГВ и ВГС (получены отрицательные результаты). Было принято решение обследовать пациента на микст-герпесвирусную хроническую инфекцию — ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ 6-го типа, ВПГ 1-го и 2-го типа с помощью серологических (ИФА) и молекулярно-биологических (полимеразная цепная реакция, ПЦР) методов диагностики.

Серологическое исследование выявило герпетическую персистирующую микст-инфекцию (ЦМВ, ВЭБ, ВПГ 1-го, 2-го типа, ВГЧ 6-го типа) в стадии реактивации с подтверждением вирусемии ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ 6-го типа качественным методом ПЦР. Отмечается закономерность быстрого снижения активности синдрома цитолиза и гепатопривного синдрома по цифрам трансаминаз и ПТИ к четвертому дню госпитализации (12-й день болезни) на фоне дезинтоксикационной инфузионной и терапии интерфероном альфа-2b, что косвенно подтверждает правомочность диагностики герпесвирусного гепатита в связи с активацией сопутствующей микст-ГВИ. Последующее подключение ацикловира в суточной дозе 20 мг/кг/сут курсом на 5 дней оправданно в связи с подтвержденной реактивацией ГВИ по лабораторным данным: выявлены иммуноглобулины класса М ко всей линейке возбудителей (ЦМВ, ВЭБ, ВПГ 1-го, 2-го типа, ВГЧ 6-го типа) и обнаружена их ДНК в крови методом качественной ПЦР. Важно отметить, что положительная динамика состояния больного по клиническим и лабораторным маркерам после значимого улучшения к 8-му дню пребывания в стационаре (15-й день болезни) стала замедляться, что также можно отнести к проявлениям коморбидной ГВИ.

При поступлении больного в стационар коэффициент де Ритиса составил 1,22 (АСТ/АЛТ), что соответствует хроническому течению гепатита и может считаться маркером предшествующего острому заболеванию (ВГА) хроническому поражению печени, в данном случае герпесвирусной этиологии. На 12-й день заболевания коэффициент де Ритиса изменился, составив 0,23, за счет преобладания увеличения АЛТ, что характерно для вирусных гепатитов, в том числе ВГА.

Клиническими особенностями течения ВГА у данного пациента можно считать ухудшение состояния после появления желтухи (рвота, болевой абдоминальный синдром, диарея), быструю стабилизацию состояния в течение 4-5 дней на фоне этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии основной и сопутствующей патологии. Тяжелое течение синдромов цитолиза (повышение АЛТ

до 76 норм), холестаза и гепатопривного синдрома (снижение ПТИ до 48,6%) в дебюте обусловлено персистирующей микст-ГВИ, как и замедленное восстановление лабораторных маркеров активности поражения печени.

К выписке (20-й день болезни) состояние больного было удовлетворительным, сохранялась незначительная прямая гипербилирубинемия до 8,5 мкмоль/л (верхняя граница нормы — 3,4), незначительное увеличение трансаминаз (АЛТ в 4,2 раза — 165 ЕД/л, АСТ в 1,5 раза — 44 ЕД/л). Таким образом, течение ВГА у больного 8 лет на фоне реактивации персистирующей микст-ГВИ (ЦМВ, ВЭБ, ВПГ 1-го, 2-го типа, ВГЧ 6-го типа) характеризуется тяжелым течением с преобладанием синдрома цитолиза, синдромов холестаза и печеночно-клеточной недостаточности с быстрой обратной динамикой при условии своевременной этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии.

При персистирующей ГВИ за счет иммуносупрессивного воздействия (снижение активности цитотоксического ответа, инфицирование Т- и В-лимфоцитов и их гибель, нарушение синтеза интерферонов) возрастает частота ОРВИ, что является одной из клинических масок персистирующей ГВИ [1, 14, 25]. В настоящее время выделяют группу состояний и заболеваний, при которых показано обследование на ГВИ, в которую входят часто болеющие дети [19]. Заболеваемость ОРВИ больного М. (5–6 раз в год) позволяет отнести ребенка к этой группе, поэтому в данном клиническом случае имеет место предшествующая дебюту ВГА реактивация микст-ГВИ с последующим развитием тяжелой формы ВГА. Также перенесенная за несколько месяцев до ВГА ветряная оспа могла послужить триггером для активации персистирующей ГВИ.

Эффективная диагностика ГВИ при неоднозначных и сомнительных показателях серологического исследования на АТ класса G и M (например, нет иммуноглобулинов M) требует исследовать титр АТ класса иммуноглобулинов G (нарастание в динамике в 4 раза) и провести ПЦР крови на ДНК ГВИ. Также важно проверить авидность IgG-антител к ВПГ 1-го, 2-го типа, которая в совокупности с данными ПЦР крови на ДНК ГВИ позволяет при низкой авидности диагностировать первичную инфекцию, а при высокой — вторичный иммунный ответ или реактивацию. Безусловно, определение авидности IgG-антител к ВПГ 1-го, 2-го типа должно проводиться по показаниям, а после выписки пациента необходимо обязательное исследование в динамике титра иммуноглобулинов классов G и M, а также определение ДНК возбудителей ГВИ в крови. Таким образом, при развитии ВГА на фоне персистирующей герпетической инфекции, особенно при микстформах, происходит коморбидный эффект взаимодействия, развивается тяжелое течение ВГА и реактивация персистирующей ГВИ, что является фактором риска развития хронического гепатита.

ВЫВОДЫ

1. При коморбидном течении ВГА на фоне персистирующей микст-герпесвирусной инфекции (ЦМВ, ЭБВИ, ВГЧ 6-го типа, ВПГ 1-го, 2-го типа) происходит реактивация ГВИ, которая способствует тяжелому течению ВГА.

2. При неблагоприятном течении ВГА желательно обследование на коморбидную патологию, в частности на ГВИ, особенно при наличии в анамнезе указаний на факторы риска персистирующей ГВИ (группа часто болеющих детей).

3. Показанием для обследования на персистирующую ГВИ также являются клинические проявления, характерные для ВЭБ-инфекции, так как у больного имели место фолликулярный тонзиллит, шейная лимфаденопатия, спленомегалия.

4. Обследование на ГВИ рекомендуется проводить по всей линейке наиболее распространенных герпесвирусов: ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ 6-го типа, ВПГ 1-го, 2-го типа, с определением иммуноглобулинов класса G и M и ДНК возбудителей в крови.

5. Применение специфической терапии (ацикловир, интерферон альфа-2b) при подтвержденной ГВИ является оправданным и способствует быстрой обратной динамике синдромов цитолиза, холестаза и гепатопривного синдрома.

6. На фоне персистирующей герпетической инфекции значительно возрастает вероятность развития хронического гепатита, поэтому на амбулаторном этапе после выписки из стационара желательно более длительное наблюдение пациента по аналогии с диспансеризацией детей, перенесших ВГВ: контроль трансаминаз и билирубина через 1, 3, 6 месяцев при гладком течении и до 12 месяцев при наличии клинических и/или лабораторных признаков поражения печени. **ЛВ**

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Литература/References

1. Здравоохранение в России. 2023: Стат.сб. / Росстат. М., 2023. 179 с. Healthcare in Russia. 2023: Statistical Yearbook / Rosstat. M., 2023. 179 p. (In Russ.)
2. Марданлы С. Г., Симонова Е. Г., Симонов В. В. Герпесвирусные инфекции: этиология и патогенез, клиника и лабораторная диагностика, эпидемиология и профилактика. Орехово-Зуево: Государственный гуманитарно-технологический университет, 2020. 316 с. ISBN 978-5-87471-360-4. EDN BRNQXO. Mardanyly S. G., Simonova E. G., Simonov V. V. Herpesvirus Infections: Etiology and Pathogenesis, Clinical and Laboratory Diagnostics, Epidemiology, and Prevention. Orekhovo-Zuevo: State Humanitarian-Technological University, 2020. 316 p. ISBN 978-5-87471-360-4. EDN BRNQXO. (In Russ.)
3. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. 256 с. On the State of Sanitary and Epidemiological Well-being of the Population in the Russian Federation in 2020: State Report. Moscow: Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-being, 2021. 256 p. (In Russ.)
4. Шамардина Л. Росстат зафиксировал резкий рост заболеваемости острыми гепатитами и сифилисом в начале года. Медвестник. 2023. 5 апр. URL: <https://medvestnik.ru/content/news/Rosstat-zafiksiroval-rezkii-rost-zabolevaemosti-ostrymi-gepatitami-i-sifilisom-v-nachale-goda.html> (дата обращения: 22.06.2024). Shamardina L. Rosstat recorded a sharp increase in the incidence of acute hepatitis and syphilis at the beginning of the year. Medvestnik. 2023. April 5. URL: <https://medvestnik.ru/content/news/Rosstat-zafiksiroval-rezkii-rost-zabolevaemosti-ostrymi-gepatitami-i-sifilisom-v-nachale-goda.html> (accessed: June 22, 2024). (In Russ.)
5. Пресс-релиз Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Забайкальскому краю, 28.04.2024; URL: <https://75.rospotrebnadzor.ru/press/releases/24303/>. Дата обращения: 02.06.2024. Press release of the Office of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-being in the Trans-Baikal Territory, 28.04.2024; URL: <https://75.rospotrebnadzor.ru/press/releases/24303/>. Accessed on: 02.06.2024. (In Russ.)
6. Булыкин З. А., Данилович С. Д., Курьянов А. П. и др. Гепатит А: современные представления об эпидемиологии, скрининге и патофизиологических механизмах. Universum: медицина и фармакология. 2022; 6 (89): 4–8.

- Bulykin Z. A., Danilovich S. D., Kuryanov A. P., et al.* Hepatitis A: modern concepts of epidemiology, screening, and pathophysiological mechanisms. *Universum: Meditsina i Farmakologiya*. 2022; 6 (89): 4-8. (In Russ.)
7. *Abutaleb A., Kottitil S.* Hepatitis A: Epidemiology, Natural History, Unusual Clinical Manifestations, and Prevention. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2020; 49 (2): 191-199. DOI: 10.1016/j.gtc.2020.01.002. PMID: 32389358.
8. *Горячева Л. Г., Венцеловайте Н. Д., Грешнякова В. А.* Вирусные гепатиты у детей: состояние и перспективы решения проблемы. *Детские инфекции*. 2021; 20 (4): 35-41. DOI: <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-4-35-41>. *Goryacheva L. G., Ventselovayte N. D., Greshnyakova V. A.* Viral Hepatitis in Children: Current State and Prospects for Solving the Problem. *Detskie infektsii*. 2021; 20 (4): 35-41. DOI: <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-4-35-41>. (In Russ.)
9. *Круглов И. В., Юминова Н. В.* Глава 9. Herpesviridae – герпесвирусы и инфекции, которые они вызывают. Актуальные проблемы современной вирусологии: коллективная монография / Под ред. И. В. Круглова, Н. В. Юминовой. Орехово-Зуево: Государственный гуманитарно-технологический университет, 2021. С. 175-203. *Kurglov I. V., Yumunova N. V.* Chapter 9. Herpesviridae – Herpesviruses and the Infections They Cause. In: *Current Problems of Modern Virology: A Collective Monograph* / Ed. by I. V. Kurglov, N. V. Yumunova. Orekhovo-Zuevo: State Humanitarian-Technological University; 2021. Pp. 175-203. (In Russ.)
10. *Чудакова Т. К., Михайлова Е. В., Цека Ю. С.* и др. Поражение печени при инфекционном мононуклеозе у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021; 66 (4): 318. *Chudakova T. K., Mikhailova E. V., Tseka Y. S., et al.* Liver involvement in infectious mononucleosis in children. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2021; 66 (4): 318. (In Russ.)
11. *Krupka J. A., Samelska K., Tomasik A., Stelmaszczyk-Emmel A., Pawelec K.* Infectious mononucleosis-like syndrome with high lymphocytosis and positive IgM EBV and CMV antibodies in a three-year-old girl. *Centr Eur J. Immunol*. 2017; 42 (2): 210-212. DOI: 10.5114/ceji.2017.69364.
12. *Spengler U., Fischer H. P., Caselmann W. H.* Liver Disease Associated with Viral Infections. *Zakim and Boyer's Hepatology*. 2012: 629-43. DOI: 10.1016/B978-1-4377-0881-3.00034-6. Epub 2011 Oct 6. PMID: PMC7152320.
13. *Тотолян Г. Г., Сторожаков Г. И., Федоров И. Г.* и др. Влияние вирусов герпеса на течение хронических заболеваний печени. *Архив внутренней медицины*. 2013; 6 (14): 18-24. *Totolyan G. G., Storozhakov G. I., Fedorov I. G., et al.* The Impact of Herpesviruses on the Course of Chronic Liver Diseases. *Arkhiv vnutrennei meditsiny*. 2013; 6 (14): 18-24. (In Russ.)
14. *Тотолян Г. Г., Сторожаков Г. И., Федоров И. Г.* и др. Вирусы группы герпеса и поражения печени. *Лечебное дело*. 2009; 2: 5-11. *Totolyan G. G., Storozhakov G. I., Fedorov I. G., et al.* Herpesvirus Group and Liver Damage. *Lechebnoe delo*. 2009; 2: 5-11. (In Russ.)
15. *Волянец Г. В., Потапов А. С., Пахомовская Н. Л.* Хронический герпес-вирусный гепатит у детей: клиника, диагностика, особенности лечения. *Российский педиатрический журнал*. 2011; 4: 24-29. *Volynets G. V., Potapov A. S., Pakhomovskaya N. L.* Chronic Herpesvirus Hepatitis in Children: Clinic, Diagnosis, and Treatment Features. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal*. 2011; 4: 24-29. (In Russ.)
16. *Akhunbaev S., Kutmanova A., Gupta A.* Co-infection of Hepatitis A and Herpes Simplex Virus: A Case Report. *Bulletin of Science and Practice*. 2020; 7 (6): 158-162. DOI: 10.33619/2414-2948/56/18.
17. *Боковой А. Г., Егоров А. И.* Герпесвирусные инфекции у детей и родителей: Учебное пособие для студентов, врачей-педиатров, инфекционистов, иммунологов. М.: Центр стратегической конъюнктуры, 2014. *Bokovoy A. G., Yegorov A. I.* Herpesvirus infections in children and parents: A textbook for students, pediatricians, infectious disease specialists, immunologists. M.: Tsentr strategicheskoi konyunktury, 2014. (In Russ.)
18. *Егорова Н. Ю., Молочкова О. В., Гусева Л. Н.* и др. Активная герпесвирусная инфекция у детей раннего возраста. *Детские инфекции*. 2018; 17 (4): 22-28. *Egorova N. Yu., Molochkova O. V., Guseva L. N., et al.* Active Herpes Virus Infection in Young Children. *Detskie infektsii*. 2018; 17 (4): 22-28. DOI: 10.22627/2072-8107-2018-17-4-22-28-2018-17(4)-22-28. (In Russ.)
19. *Исаков В. А., Архипова Е. И., Исаков Д. В.* Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и дополн. СПб: СпецЛит, 2013. *Isakov V. A., Arkhipova Ye. I., Isakov D. V.* Human herpesvirus infections: a guide for doctors. 2nd ed., revised. SPb: SpetsLit, 2013. (In Russ.)
20. *Руженцова Т. А., Попова Р. В., Гарбузов А. А.* и др. Герпесвирусные инфекции в формировании эпизодов ОРВИ у детей. *Российский медицинский журнал. Мать и дитя*. 2023; 6 (4): 399-404. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-12. *Ruzhentsova T. A., Popova R. V., Garbuzov A. A., et al.* Herpesvirus infections in the formation of ARVI episodes in children. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal. Mat' i ditya*. 2023; 6 (4): 399-404. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-12. (In Russ.)
21. *Рыбалкина Т. Н., Каражас Н. В., Савинков П. А.* и др. Значение герпесвирусов в этиологии ряда инфекционных и соматических заболеваний детей. *Детские инфекции*. 2017; 16 (3): 10-19. *Rybalkina T. N., Karazhas N. V., Savinkov P. A., et al.* The importance of herpesviruses in the etiology of a number of infectious and somatic diseases of children. *Detskie infektsii*. 2017; 16 (3): 10-19. DOI: 10.22627/2072-8107-2017-16-3-10-19. (In Russ.)
22. *Хакизimana Ж. К., Тимченко В. Н., Шамаева М. А.* и др. ВЭБ-мононуклеоз у детей в современных условиях. *Детские инфекции*. 2020; 19 (2): 23-28. *Khakizimana J. K., Timchenko V. N., Shakmaeva M. A., et al.* EBV mononucleosis in children in modern conditions. *Detskie infektsii*. 2020; 19 (2): 23-28. DOI: 10.22627/2072-8107-2020-19-2-23-28. (In Russ.)
23. *Надрага О. Б., Клименко К. П.* Эпштейн – Барр и цитомегаловирусная инфекция у детей. *Современная педиатрия*. 2017; 7 (87): 7-11. *Nadrage O. B., Klimenko K. P.* Epstein – Barr and cytomegalovirus infection in children. *Sovremennaya pediatriya*. 2017; 7 (87): 7-11. DOI: 10.15574/SP.2017.87.7 2017-7(87)-7-11. (In Russ.)
24. *Пермякова А. В., Поспелова Н. С., Дерюшева А. Ю.* Результаты катамnestического наблюдения острой цитомегаловирусной инфекции у детей. *Пермский медицинский журнал* 2019; 36 (1): 91-96. *Permyakova A. V., Pospelova N. S., Deryusheva A. Yu.* Results of prospective follow-up observation of acute cytomegalovirus infection in children. *Permskii meditsinskii zhurnal*. 2019; 36 (1): 91-96. DOI: 10.17816/pmj36191%96. (In Russ.)
25. *Iemura T., Kondo T., Hishizawa M., et al.* NK-cell post-transplant lymphoproliferative disease with chronic active Epstein – Barr virus infection-like clinical findings. *Int J Infect Dis*. 2019; 6; 88: 31-33. DOI: 10.1016/j.ijid.2019.07.039.
26. *Котлова В. Б., Кокорева С. П., Трушкина А. В.* Оптимизация лечения Эпштейна – Барр вирусного инфекционного мононуклеоза у детей. *Детские инфекции* 2015; 14 (3): 43-48. DOI: <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2015-14-3-43-48>. *Kotlova V. B., Kokoreva S. P., Trushkina A. V.* Optimization of Treatment for Epstein – Barr Virus Infectious Mononucleosis in Children. *Detskie infektsii*. 2015; 14 (3): 43-48. DOI: <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2015-14-3-43-48>. (In Russ.)
27. *Харченко Ю. П., Зарецкая А. В., Гудзь В. А.* и др. Влияние этиологического полиморфизма на клинические проявления и терапию инфекционного мононуклеоза у детей. *Современная педиатрия*. 2017; 3 (83): 68-74. DOI: 10.15574/SP.2017.83.68. *Kharchenko Yu. P., Zaretskaya A. V., Gudzy V. A., et al.* Influence of etiological polymorphism on clinical manifestations and therapy of infectious mononucleosis in children. *Sovremennaya pediatriya*. 2017; 3 (83): 68-74. DOI: 10.15574/SP.2017.83.68. (In Russ.)
28. *Дроздова Н. Ф., Фазылов В. Х.* Инфекционный мононуклеоз, обусловленный вирусом Эпштейна – Барр: клинико-патогенетические аспекты (обзор литературы). *Вестник современной*

- клинической медицины. 2018; 11 (3): 59–61. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(3).59–61.
- Drozdova N. F., Fazylov V. H.* Infectious mononucleosis caused by Epstein – Barr virus: clinical and pathogenic aspects (review). *Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny*. 2018; 11 (3): 59–61. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(3).59–61. (In Russ.)
29. *Кусельман А. И., Соловьева И. Л., Черданцев А. П.* Герпесвирусные инфекции у детей: руководство для врачей. Под ред. А.И. Кусельмана. Ульяновск: УлГУ, 2017. 280 с.
- Kuselman A. I., Solovyeva I. L., Cherdantsev A. P.* Herpesvirus Infections in Children: A Guide for Doctors. Edited by A. I. Kuselman. Ulyanovsk: Ulyanovsk State University, 2017. 280 p. (In Russ.)
30. *Бондаренко А. Л., Савиных М. В., Савиных Н. А.* и др. Возрастные отличия инфекционного мононуклеоза Эпштейна – Барр-вирусной этиологии. *Журнал инфектологии*. 2018; 10 (1): 36–41. DOI: 10.22625/2072-6732-2018-10-1-36-41.
- Bondarenko A. L., Savinykh M. V., Savinykh N. A., et al.* Age differences of the Epstein – Barr virus infectious mononucleosis. *Zhurnal infektologii*. 2018; 10 (1): 36–41. DOI: 10.22625/2072-6732-2018-10-1-36-41. (In Russ.)
31. *Симованьян Э. Н., Денисенко В. Б., Григорян А. В.* и др. Эпштейна – Барр-вирусная инфекция у детей: совершенствование программы диагностики и лечения. *Детские инфекции*. 2016; 15 (1): 15–24.
- Simovanyan E. N., Denisenko V. B., Grigoryan A. V., et al.* Epstein–Barr Virus Infection in Children: Improving Diagnostic and Treatment Programs. *Detskie infektsii*. 2016; 15 (1): 15–24. (In Russ.)
- образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; eugenmed@mail.ru*
- Субботина Мария Дмитриевна**, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей имени профессора М. Г. Данилевича, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2; m.03@bk.ru

Information about the authors:

Elena G. Khrantsova, *Cand. of Sci. (Med.)*, Associate Professor of the Department of Pediatrics and Pediatric Cardiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41 Kirochnaya Str., Saint Petersburg, 191015, Russia; eugenmed@mail.ru

Maria D. Subbotina, *Cand. of Sci. (Med.)*, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases in Children named after Professor M. G. Danilevich, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russia; m.03@bk.ru

Сведения об авторах:

Храмцова Елена Георгиевна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии и детской кардиологии, Федеральное государственное бюджетное

Поступила/Received 08.07.2024

Поступила после рецензирования/Revised 13.08.2024

Принята в печать/Accepted 16.08.2024

Криминальный детектив: к первому описанию воспалительных заболеваний кишечника

В. В. Балуцкий¹

А. В. Балуцкая²

¹ ФГКУ «1586 Военный клинический госпиталь» Минобороны России, Подольск, Россия,
<https://orcid.org/0000-0002-0353-795X>, viktor-baluckij@yandex.ru

² Первый Московский государственный университет имени И. М. Сеченова, Москва, Россия,
<https://orcid.org/0000-0003-3179-9364>, viktor-baluckij@yandex.ru

Резюме

Введение. Первое научное описание воспалительного заболевания кишечника относится к патологоанатомическим работам Самюэля Вилкса. Данные секционные исследования связаны с реальной детективной историей, имевшей большой резонанс в викторианской Англии. В центре этой истории лежит смерть Изабеллы Бэнкс, наступившая на фоне симптомов быстропротекающего заболевания кишечника. Молодая женщина страдала на протяжении нескольких недель и погибла при загадочных обстоятельствах. При расследовании дела возникло предположение об отравлении, которое мог совершить муж погибшей — врач Томас Сметхёрст. Первоначальные данные расследования, опиравшиеся на авторитеты в сфере токсикологии, подтверждали это предположение, и на первых судебных слушаниях доктор был признан виновным. Из результатов расследования следовало, что врач отравил свою супругу мышьяком. Томасу Сметхёрсту был вынесен смертный приговор. Однако дальнейшее изучение материалов дела привело к кардинальным переменам: токсикологическое исследование оказалось ошибочным. В патологоанатомическом отчете указывалось, что в толстом кишечнике «слизистая оболочка была изъязвлена от края до края». Там были язвы всех размеров, чаще всего размером с «шестипенсовую монету» и «в основном изолированные, хотя некоторые сливались воедино». В слепой кишке «наблюдалось воспаление наиболее острого и интенсивного характера... под ним была видна обнаженная мышечная оболочка... Другим поразительным явлением на внутренней поверхности кишечника, помимо шелушения и изъязвлений, было излияние крови, которое наблюдалось повсюду, но особенно в слепой кишке». Врач был оправдан, а смерть Изабеллы Бэнкс была расценена как проявление заболевания.

Заключение. В последующем это заболевание отнесли к воспалительным заболеваниям кишечника. Длительное время оно расценивалось как первое описание язвенного колита, однако в последнее время многими специалистами рассматривается как первое описание болезни Крона. Непосредственная причина смерти Изабеллы Бэнкс остается невыясненной; авторами статьи предполагается возможность ее наступления в результате развития токсического мегаколона.

Ключевые слова: воспалительное заболевание кишечника, язвенный колит, болезнь Крона

Для цитирования: Балуцкий В. В., Балуцкая А. В. Криминальный детектив: к первому описанию воспалительных заболеваний кишечника. Лечащий Врач. 2024; 8 (27): 24–28. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.8.003>

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Crime detective: towards the first description of inflammatory bowel diseases

Viktor V. Balutsky¹

Anastasia V. Balutskaya²

¹ 1586 Military Clinical Hospital, Podolsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0353-795X>, viktor-baluckij@yandex.ru

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3179-9364>, viktor-baluckij@yandex.ru

Abstract

Background. The first scientific description of inflammatory bowel disease refers to the pathologoanatomic work of Samuel Wilkes. This sectional research is related to a real detective story, which had a great public response in Victorian England. The story focuses on the death of Isabella Banks, which happened with the occurrence of fast-flowing intestinal disease. The young woman had been suffering for several weeks and died mysteriously. During the investigation of the case, there was a supposition that there was poisoning, which could have been committed by the husband of the dead, a doctor Thomas Smethurst. The initial data of the investigation, based on authorities in the field of toxicology, confirmed this supposition, and at the first court hearings the doctor was found guilty. According to the results of the investigation, the doctor poisoned his wife with arsenic. Thomas Smethurst was given a death sentence. However, further investigation led to fundamental changes: the toxicological examination turned out to be misleading. The pathology report stated that in the large intestine, "the mucous membrane was ulcerated from edge to edge". There were ulcers of all sizes, most often the size of a "sixpence coin" and "mostly isolated, although some fused together". In the blind intestine "there was inflammation of the most acute and intense character ... beneath it the exposed muscular membrane was visible... Another striking phenomenon on the inner surface of the intestine, besides desquamation and ulceration, was the effusion of blood, which was observed everywhere, but especially in the blind intestine". The doctor was acquitted, and the death of Isabella Banks was regarded as the manifestation of the disease.

Conclusion. Subsequently, this disease was related to inflammatory bowel diseases; for a long time it was regarded as the first description of ulcerative colitis, however, recently, a lot of experts have considered it as the first description of Crohn's disease. The real cause of Isabella Banks' death is still unclear, although the authors of the article suggest the possibility of the development of toxic megacolon.

Keywords: inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease

For citation: Balutsky V. V., Balutskaya A. V. Crime detective: towards the first description of inflammatory bowel diseases. *Lechaschi Vrach*. 2024; 8 (27): 24–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.8.003>

Conflict of interests. Not declared.

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относятся язвенный колит, болезнь Крона (БК), а также микроскопические колиты, начали фигурировать в диагнозах врачей по историческим меркам относительно недавно. Первоначальные описания болезней, схожих с ВЗК, ряд авторов находит в работах врачей античной Греции и Рима, а также средневекового Востока. Однако достоверно соотнести краткие описания неких кишечных заболеваний с ВЗК весьма проблематично. Скорее всего, обсуждались варианты течения кишечных инфекций.

Более обоснованным представляется признать первым научным описанием ВЗК работу Самюэля Вилкса (Samuel Wilks, 1824–1911), опубликованную в *Medical Times & Gazette* 10 сентября 1859 г. и основанную на результатах аутопсии. Появилось оно в результате драматического развития одной криминальной истории с настолько интересным сюжетом, что она могла бы показаться плодом воображения автора детективных романов.

В центре этого детектива оказались доктор медицины викторианской эпохи

Томас Сметхёрст (Thomas Smethurst) и его жена, Изабелла Бэнкс (Isabella Banks). Как выяснилось чуть позже, брак их был незаконным — Томас оказался двоеженцем. Свою первую жену (которая была старше его на 25 лет) он сменил на 42-летнюю Изабеллу (младше более чем на 10 лет). В декабре 1858 года Томас и Изабелла обвенчались.

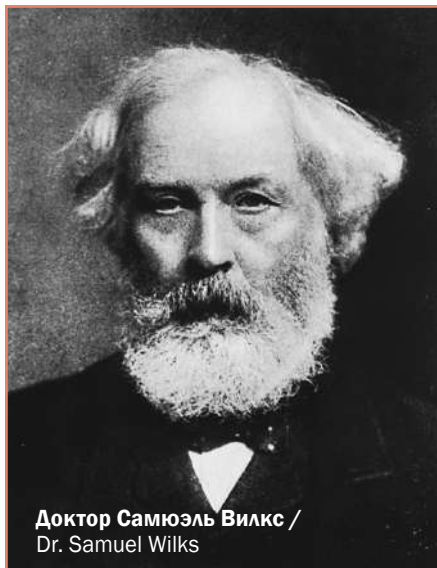
Профессия Томаса Сметхёрста явилась впоследствии своего рода отягчающим обстоятельством. Любопытно, что в материалах дела указывается, что он был «врач-гидротерапевт», хотя сам он впоследствии писал о себе, что является «лицензиатом Лондонской аптечной палаты с двадцатипятилетним стажем; ...получал хирургическое образование в Вестминстерском университете; и /является/ доктором медицины Эрлангенского университета с многолетним стажем» [1].

В конце марта 1859 г. Изабелла Бэнкс заболела. До этого она «отличалась хорошим здоровьем» и могла лишь припомнить редкие эпизоды желчной колики (желчные приступы). И вдруг на фоне общего благополучия у нее стали отмечаться тошнота и рвота, понос и боли в животе после

приема пищи. Также ее беспокоили боли и жжение во рту, затрудняющие прием пищи. Доктор Сметхёрст сам принялся за лечение супруги, однако пациентке в течение трех недель становилось все хуже и хуже. Тогда к больной был вызван известный в Ричмонде доктор Фредерик Джулиус (Dr. Frederic Julius). Несмотря на проводимое лечение самочувствие женщины продолжало ухудшаться. Вероятно, в этот период у доктора Джулиуса возникло подозрение о возможном отравлении пациентки ее мужем. По просьбе Джулиуса к лечению был привлечен еще один практикующий врач — доктор Сэмюэль Бёрд (последний имел за плечами опыт участия в Крымской войне и считался специалистом по заболеваниям кишечника, в том числе инфекционным) [2]. Усилия двух врачей не привели к улучшению ситуации — пациентке становилось все хуже.

В этот период доктор Сметхёрст заверил у нотариуса завешание своей супруги, по которому все ее имущество переходило к нему.

Подозрения теперь уже двух приглашенных врачей о возможности отравления усилились. Воспользовавшись



Доктор Самюэль Вилкс /
Dr. Samuel Wilks



Доктор Фредерик Джулиус /
Dr. Frederick Julius



Доктор Альфред Тейлор /
Dr. Alfred Taylor

удобным случаем, они сумели получить образцы выделений пациентки (рвотные массы и стул) и доставили их непрекаемому токсикологическому авторитету той поры — профессору химии Альфреду Суэйну Тейлору (Dr. Alfred Taylor). Последний провел исследование на наличие мышьяка (метод Райнша) — результат оказался положительным [3]. По данным исследования, в организме пациентки содержалась сверхтоксическая доза яда.

Доктора сообщили о своих подозрениях и проведенном анализе в полицию, и Томас Сметхёрст был арестован по подозрению в отравлении своей супруги. В последующем произошел удивительный эпизод — Сметхёрст попросил отпустить его для ухода за тяжелобольной супругой, и подозреваемый был отпущен (!) — а через сутки, 3 мая 1859 г., Изабелла умерла. От начала заболевания до летального исхода прошло около шести недель. Врач был арестован вновь, теперь уже обвиняемый в убийстве своей жены.

Проведенное вскрытие выявило поражение желудочно-кишечного тракта (об этом более подробно будет указано далее). Также неожиданно вскрылось, что умершая была беременна на ранних сроках — около пяти-семи недель. Предварительное заключение гласило, что беременность не привела к смерти; как малую вероятность рассматривали острую дизентерию либо какое-то известное соматическое заболевание

и с большой вероятностью склонялись к версии отравления.

Правда, при посмертном исследовании в самом организме следов мышьяка не было выявлено. Но и это тоже нашло объяснение, причем доктор-муж выставлялся в роли хитрого и предусмотрительного злодея: выяснилось, что он давал своей жене бертолетову соль (калия хлорат) — якобы как мочегонное, но, с точки зрения доктора Тейлора, это был препарат, способный замаскировать присутствие мышьяка в организме.

Таким образом, вырисовывалась довольно зловещая картина. Врач с безупречным прошлым (двоеженец) вскоре после своего повторного венчания начал травить свою жену мышьяком. Мотивами могло быть желание завладеть ее собственностью; не исключалось желание избавиться от возможного ребенка. Подозрительным казались и избыточное участие врача в кормлении и приготовлении пищи своей жене, и длительное нежелание приглашать других специалистов для лечения, и подозрительно составленное завещание, и наступление летального исхода после загадочного возвращения из тюрьмы. Токсикологическое исследование с обнаружением мышьяка на этом фоне казалось неопровержимым доказательством вины. Также в одной из бутылочек в аптечке доктора было обнаружено присутствие мышьяка. Доктор-убийца был окрещен в прессе

«ричмондским отравителем» (рис. 1). Результаты суда казались вполне предсказуемыми — врач-убийца был изобличен и заслуживал смертной казни [4].

Но здесь в истории произошел поразительный поворот. Защите удалось доказать, что ключевой момент — обнаружение яда в выделениях Изабеллы — оказался ошибочным. Повторное исследование



Рис. 1. Одна из статей того периода о Ричмондском отравителе [предоставлено авторами] / One of the articles from that period about the Richmond poisoner [provided by the authors]

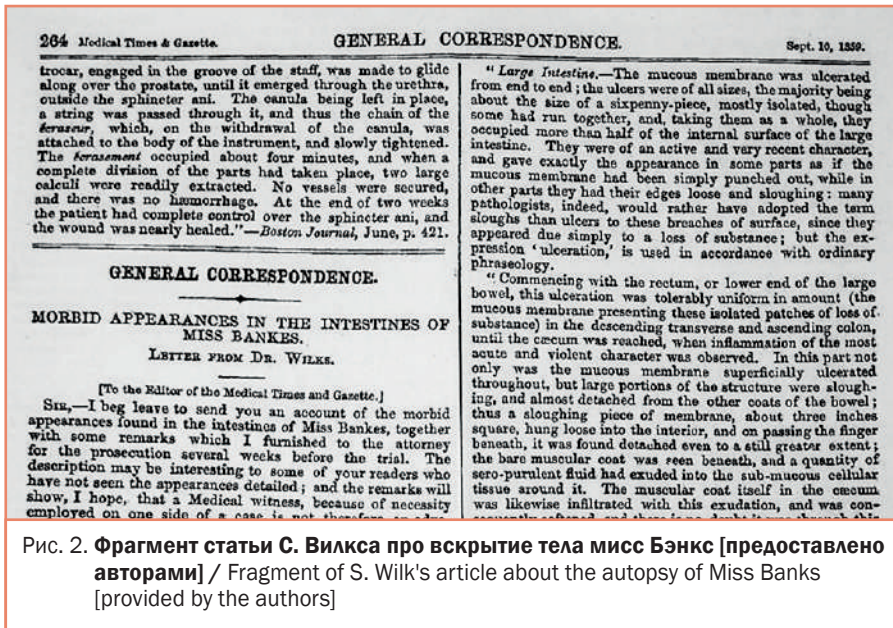


Рис. 2. Фрагмент статьи С. Вилкса про вскрытие тела мисс Бэнкс [предоставлено авторами] / Fragment of S. Wilk's article about the autopsy of Miss Banks [provided by the authors]

кой кишке изъязвлений не обнаружено...» В толстом кишечнике «слизистая оболочка была изъязвлена от края до края». Там были язвы всех размеров, чаще всего размером с «шестипенсовую монету» и «в основном изолированные, хотя некоторые сливались воедино». В слепой кишке «наблюдалось воспаление наиболее острого и интенсивного характера... под ним была видна обнаженная мышечная оболочка... Другим поразительным явлением на внутренней поверхности кишечника, помимо шелушения и изъязвлений, было излияние крови, которое наблюдалось повсюду, но особенно в слепой кишке».

Дав описание выявленным изменениям, Самуэль Вилкс провел анализ, указав, что «данный случай не имеет никакого сходства ни с одной из распространенных форм заболеваний, поражающих эту часть, как это наблюдается при туберкулезе, лихорадке и т. д.». Обсудив сравнительный анализ с наблюдаемыми им ранее случаями отравлений химическими веществами, он сделал важное заключение, расценив заболевание Изабеллы Бэнкс как идиопатическое острое воспаление кишечника. Более подробно к этому вопросу Вилкс вернется через 16 лет в опубликованных «Лекциях по патологической анатомии» от 1875 г. [7].

Описание Вилкса стало считаться первым научным описанием ВЗК. Но о какой же конкретно болезни говорилось в деле Изабеллы Бэнкс? В ряде монографий по ВЗК, в биографических статьях о Вилксе данной патологии считается язвенный колит [8-10]. Однако больше данных указывает на то, что Изабелла Бэнкс погибла из-за скоротечной БК [11]. Это представление базируется на таких особенностях клинической картины, как отсутствие в клиническом описании кровавой диареи; указание на наличие изъязвлений в ротовой полости, ретроспективно расцениваемых как афтозный стоматит, более характерный для БК; в описании аутопсии — указание на тотальное поражение толстой кишки с максимумом в ее проксимальной области, а также вовлечение

дование сохранившихся образцов стула и рвотных масс, проведенное альтернативным химическим методом, не выявило присутствия мышьяка. Выяснилось, что используемая в первом опыте медная сеточка случайно оказалась загрязнена мышьяком, что и привело к ошибочному вердикту. Непогрешимая до той поры репутация врача-токсиколога Тейлора потерпела тяжелый удар: он подвергся в прессе настоящей травле, редакционная статья в *Dublin Medical Press* предлагала ему удалиться в деревню «с его медной проволокой». Также не подтвердился факт присутствия мышьяка в бутылочке из аптечки доктора [5].

Кроме того, вызывали сомнения и мотивы предполагаемого убийства — оказывается, живая Изабелла приносила своему мужу больше средств, чем он получил бы после ее смерти.

Тем не менее суд присяжных принял резолюцию: ВИНОВЕН. Доктор Сметхёрст был в отчаянии и кричал со скамьи подсудимых: «Клянусь Богом, я невиновен! Это доктор Джулиус погубил меня» [5].

Однако дело получило неоднозначную оценку в прессе. Получалось, что прямых доказательств вины доктора так и не было предъявлено. И тогда решением королевского суда Томас Сметхёрст был оправдан. Правда, впоследствии он был привлечен к суду за двоежен-

ство и отбыл один год на каторжных работах. Тем не менее после освобождения он подавал встречные апелляции на неправомочность первого суда, а также отсудил себе имущество супруги.

С медицинской точки зрения любопытно, что во время судебного разбирательства в качестве возможных причин смерти Изабеллы Бэнкс обсуждались самые разнообразные диагнозы — отравление тяжелыми металлами (мышьяком или сурьмой, ртутью) и растительными препаратами, инфекции — дизентерия, холера, а также осложнения беременности (то, что могло бы сейчас называться неукротимой рвотой беременных).

А теперь — к отправному моменту истории ВЗК. Такой точкой является статья доктора Самуэля Вилкса (рис. 2), в которой он привел результаты патологоанатомического исследования тела Изабеллы Бэнкс [6]. В этом весьма подробном и добросовестном отчете доктор Вилкс отметил, что в тонком кишечнике «ничего примечательного не наблюдалось до тех пор, пока не был достигнут нижний конец подвздошной кишки, когда примерно в трех футах от ее окончания в слепой кишке слизистая оболочка начала проявлять воспалительную реакцию... За исключением небольшой ссадины возле илеоцекального клапана, в тон-

в процесс илеоцекальной области, этой «визитной карточки» БК; также указание на наличие глубоких язв и трансмурального поражения — «язвы вместо четко очерченных или отслаивающихся краев имели бы твердые, приподнятые границы, подслизистый слой был местами утолщен и ... мышечная оболочка гипертрофирована». Таким образом, можно согласиться с мнением, что Изабелла Бэнкс является «нулевым пациентом» БК [11], описанным за 73 года до канонической работы Крона, Гинзбурга и Оппенгеймера в 1932 г. [12]. Имя несчастной супруги ричмондского доктора сохранилось для истории благодаря резонансному судебному делу, в отличие от безымянного пациента с несколько сходной патологоанатомической картиной, описанного Морганьи в 1769 г. [13].

Не менее интересным является вопрос, а какова же была причина смерти Изабеллы? В заключении Вилкса прямого ответа нет; можно выделить сочетание факторов — состоявшееся кишечное кровотечение, вероятно, местный перитонит у ослабленной, тем более беременной, пациентки.

Мы рискуем выдвинуть альтернативную причину быстро наступившего летального исхода у Изабеллы Бэнкс — токсический мегаколон. Предположить данный вариант грозного осложнения течения БК позволяет описание у Вилкса: «вся толстая кишка была ... расширена и истончена в данном случае» (а не «неравномерно утолщена и сжата», как в других случаях), а также факт назначений пациентке разнообразных противодиарейных средств, что могло спровоцировать наступление мегаколона. Свидетели, видевшие пациентку в последний день ее жизни, отметили, что она, «очевидно, умирает, но рвоты и поноса не было» [14], а прекращение ранее наблюдавшейся диареи может быть симптомом токсического мегаколона. К сожалению, отсутствует описание более подробных клинических проявлений у пациентки в последние дни, которые могли бы дать дополнительные факты в этом вопросе.

Таким образом, драматический судебный процесс о гибели Изабеллы Бэнкс, сопровождавшийся обвинением в отравлении и вынесением смертного приговора ее мужу, доктору Томасу Сметхёрсту, а затем снятием обвинений и оправдательным заключением, можно считать первым документированным медицинским описанием ВЗК.

P.S. В 2012 г. Томас Дональд Серрелл выпустил сборник «Забытые дела Шерлока Холмса», где в рассказе «Дух в машине» известный сыщик расследует дело Томаса Сметхёрста — и его вывод о причине смерти Изабеллы отличается от указанного в нашей статье. **ЛВ**

Вклад авторов:

Концепция статьи — Балуцкий В. В.

Написание текста — Балуцкая А. В.

Редактирование — Балуцкий В. В.

Утверждение окончательного варианта статьи — Балуцкий В. В., Балуцкая А. В.

Contribution of authors:

Concept of the article — Balutsky V. V.

Text development — Balutskaya A. V.

Editing — Balutsky V. V.

Approval of the final version of the article — Balutsky V. V., Balutskaya A. V.

Литература/References

1. Letter from Dr. Thomas Smethurst. The Case of Thomas Smethurst. Lancet. 1859; Sept. 3: 246-247.
2. Fielding J. F. "Inflammatory" bowel disease. BMJ. Vol. 290. P. 47-49.
3. Coley N. C. Alfred Swaine Taylor — Forensic toxicologist. Medical History, 1991; 35: 409-427.
4. Smethurst's Luck: The Story of Thomas Smethurst, "The Richmond Poisoner". Paperback. 2013; July 1, 352 p.
5. The Case of Thomas Smethurst, M.D., his trial ... and pardon for wilful murder, and prosecution for bigamy ... being a vindication of the course pursued by Her Majesty's government / by A. Newton. 1859. The Royal Mews, Buckingham Palace. 135 p.
6. Wilks S. Morbid appearances in the intestine of Miss Bankes. Lond. Med. Gaz. 1859. P. 264-265.
7. Wilks S., Moxon W. Lectures on pathological anatomy. London, 1875.
8. Hurst A. F. A paper on ulcerative colitis. BMJ. 1931, Apr. 25, p. 693-694.
9. Mulder D. J., Noble A. J., Justinich C. J., et al. A tale of two diseases: The history of inflammatory

bowel disease. J. of Crohn and Colitis. 2014; 8: 341-348.

10. Mattias Block. Ulcerative Colitis — Surgery Outcome and Pathophysiological Aspects. Göteborg, 2014. 86 p.
11. Kirsner J. B. The Historical Basis of the Idiopathic Inflammatory Bowel Diseases. Inflammatory Bowel Diseases. 1995; 1 (1): 2-26.
12. Crohn B. B., Ginzburg L., Oppenheimer G. D. Regional ileitis. JAMA. 1932; (99): 1323-1328.
13. Morgagni G. B. Seat and causes of diseases. Book 111, Letter XXXI — Article 2. N.Y.; 1960. Vol. 2. P. 64.
14. Trial of Thomas Smethurst. BMJ. 1959, Aug. 27, p. 706-711.

Сведения об авторах:

Балуцкий Виктор Викторович, к.м.н., заведующий гастроэнтерологическим отделением, Федеральное государственное казенное учреждение «1586 военный клинический госпиталь» Министерства обороны Российской Федерации; 142110, Россия, Московская область, Подольск, ул. Маштакова, 4; viktor-baluckij@yandex.ru
Балуцкая Анастасия Викторовна, студентка 6-го курса, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8/2; viktor-baluckij@yandex.ru

Information about the authors:

Viktor V. Balutsky, Cand. of Sci. (Med), Head of Gastroenterology Department, Federal State State Institution 1586 Military Clinical Hospital of the Ministry of Defense of the Russian Federation; 4 Mashtakov str., Moscow region, Podolsk, 142110, Russia; viktor-baluckij@yandex.ru
Anastasia V. Balutskaya, 6-year student, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Sechenov First Moscow State University of Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia; viktor-baluckij@yandex.ru

Поступила/Received 19.04.2024

Поступила после рецензирования/Revised 17.05.2024

Принята в печать/Accepted 20.05.2024

Современные взгляды на тактику ведения пациентов с саркопенией в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени

В. А. Ахмедов¹ ✉

А. С. Исаева²

В. С. Мариненко³

¹ Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7603-8481>, v_akhmedov@mail.ru

² Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9535-6100>, annisa1@yandex.ru

³ Майкопский государственный технологический университет, Майкоп, Россия, kaf_goster@mkgtu.ru

Резюме

Введение. Распространенность саркопении в мире составляет 10% как у мужчин, так и у женщин. В последние годы все больше накапливается сведений о повышенной распространенности саркопении у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Известно, что гиподинамия сопровождается уменьшением мышечной массы и влияет на профиль выработки миокинов и на предотвращение дальнейшей потери мышечной массы и накопления внутрипеченочного жира. Секретция миокина иризина индуцируется физической нагрузкой, что, по-видимому, объясняет негативное влияние гиподинамии на стеатоз печени. Существует также связь между физической активностью и выработкой гепатокинов. Кроме того, потеря мышечной силы и отсутствие физической активности является фактором риска более прогрессирующей потери мышечной массы, накопления жира и усугубления воспаления, что приводит к порочному кругу повторяющейся гиподинамии и еще более выраженной саркопении.

Результаты. В обзорной статье приводятся данные о влиянии различных типов физической нагрузки на саркопению. Отдельное внимание уделяется роли миокинов в патогенезе саркопении и современным препаратам — ингибиторам мио-статина. Рассматриваются аспекты роли гипераммониемии в патогенезе саркопении и вопросы влияния на данный патогенетический механизм. Описываются аспекты нутритивной поддержки пациентов с саркопенией.

Ключевые слова: саркопения, неалкогольная жировая болезнь печени, миоостатин, физические нагрузки, нутритивная поддержка

Для цитирования: Ахмедов В. А., Исаева А. С., Мариненко В. С. Современные взгляды на тактику ведения пациентов с саркопенией в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени. Лечащий Врач. 2024; 8 (27): 29-34. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.8.004>

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Modern views on the management tactics of patients with sarcopenia in combination with non-alcoholic fatty liver disease

Vadim A. Akhmedov¹ ✉

Anna S. Isaeva²

Vyacheslav S. Marinenko³

¹ Omsk State Medical University, Omsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7603-8481>, v_akhmedov@mail.ru

² Omsk State Medical University, Omsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9535-6100>, annisa1@yandex.ru

³ Maikop State Technological University, Maikop, Russia, kaf_goster@mkgtu.ru

Abstract

Background. The prevalence of sarcopenia in the world is 10% in both men and women. In recent years, there has been an increasing accumulation of information about the increased prevalence of sarcopenia in patients with non-alcoholic fatty liver disease. It is known

that hypodynamia is accompanied by a decrease in muscle mass and affects the profile of myokine production and its effect on preventing further loss of muscle mass and accumulation of intrahepatic fat. Irisin myokine secretion is induced by physical activity, which seems to explain the negative effect of hypodynamia on hepatic steatosis. There is also an association between physical activity and hepatokine production. In addition, loss of muscle strength and physical inactivity is a risk factor for more progressive loss of muscle mass, fat accumulation and worsening inflammation, leading to a vicious cycle of recurrent hypodynamia and even more severe sarcopenia.

Results. The review article provides data on the effect of various types of physical activity on sarcopenia. Special attention is paid to the swarm of myokines in the pathogenesis of sarcopenia and the modern drug myostatin inhibitor. Aspects of the role of hyperammonemia in the pathogenesis of sarcopenia and its influence on this pathogenetic mechanism are considered. The aspects of nutritional support for patients with sarcopenia are described.

Keywords: sarcopenia, non-alcoholic fatty liver disease, myostatin, physical activity, nutritional support

For citation: Akhmedov V. A., Isaeva A. S., Marinenko V. S. Modern views on the management tactics of patients with sarcopenia in combination with non-alcoholic fatty liver disease. *Lechaschi Vrach.* 2024; 8 (27): 29–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.8.004>

Conflict of interests. Not declared.

Саркопения представляет собой состояние, которое включает потерю мышечной массы, мышечной силы и ряда моторных функций, в частности, скорости походки [1]. Согласно определению Европейской рабочей группы по саркопении, у пожилых людей данное состояние определяется как «синдром, характеризующийся прогрессирующей и генерализованной потерей массы и силы скелетных мышц с риском неблагоприятных исходов, таких как физическая инвалидность, низкое качество жизни и смерть» [2].

Распространенность саркопении в мире составляет 10% как у мужчин, так и у женщин [3]. Имеются данные о повышенной распространенности саркопении у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) [4]. Доказано, что саркопения независимо ассоциируется с повышенным риском НАЖБП и прогрессирующим фиброзом печени, ассоциированным с НАЖБП, независимо от четко определенных факторов риска [5]. В недавно проведенном исследовании было показано, что саркопения у пациентов с НАЖБП связана с увеличением смертности от всех причин на 78% [6]. Что еще более поразительно, саркопения при НАЖБП в популяции ассоциировалась с увеличением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 320%. Следовательно, саркопению в этом контексте следует рассматривать как ключевой фактор, играющий значительную роль в ухудшении как общей, так и кардиоспецифической смертности пациентов с НАЖБП [6].

Сегодня доказано, что гиподинамия сопровождается уменьшением мышечной массы и влияет на профиль выработки миокинов и их роль в предотвращении дальнейшей потери мышечной массы и накопления внутрипеченочного жира [7]. Секретия миокина иризина индуцируется физической нагрузкой, что, по-видимому, объясняет негативное влияние гиподинамии на стеатоз печени. Существует также связь между физической активностью и выработкой гепатокинов (в частности, физические упражнения способствовали снижению секреции печеночного и мышечного промотора инсулинорезистентности фетуина А и увеличе-

нию секреции ингибитора миостатина фоллистатина) [8]. Кроме того, потеря мышечной силы и отсутствие физической активности являются факторами риска более прогрессирующей потери мышечной массы, накопления жира и усугубления воспаления, что приводит к порочному кругу повторяющейся гиподинамии и еще более выраженной саркопении [9].

Результаты нескольких рандомизированных контролируемых исследований показали, что силовые тренировки стимулируют синтез мышечного белка, увеличивая мышечную массу и силу у пожилых пациентов с саркопенией [10]. Также имеются данные о том, что комбинированное лечение умеренными физическими нагрузками и добавками лейцина увеличивает физическую работоспособность и мышечную массу у пациентов с циррозом печени [11].

Физические упражнения могут способствовать наращиванию мышечной массы за счет повышения уровня гормонов (таких как тестостерон [12] и инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1) [13]) и биогенезу митохондрий путем ингибирования провоспалительного цитокина – фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) и различных других молекулярных механизмов. Физические упражнения также усиливали регуляцию белка PGC-1 α и Toll-подобных рецепторов, что повышало противовоспалительный и антиатрофический эффекты [14].

Аутофагия способствует снижению синтеза и усилению протеолиза скелетных мышц у пациентов с хроническими заболеваниями печени. При этом физические упражнения могут восстановить нарушенную передачу сигналов mTORC1, стимулируя фосфатидную кислоту [15], то есть поддерживая мышечную массу за счет активации синтеза белка и ингибирования аутофагии. При этом упражнения с отягощениями оказались более эффективны для стимуляции синтеза белка в скелетных мышцах [16].

Хотя умеренные физические нагрузки стимулируют рост мышц, необходимы дополнительные исследования для определения точного типа и режима активности, которые наилучшим образом подходят для борьбы с саркопенией [17].

Одним из простых и интересных способов оценки реакции на физическую активность является тест на шестиминутную ходьбу, особенно у пациентов с саркопенией на фоне цирроза печени. Было показано, что этот тест указывает на высокую вероятность смерти пациентов с циррозом печени в ходе ожидания очереди на трансплантацию этого органа: если человек не смог пройти более 520 метров за 6 минут, это служило критерием саркопении и ассоциировалось с риском повышенной смертности [18]. Более того, тест с шестиминутной ходьбой также может быть полезным клиническим инструментом, поскольку вероятность смертности у данных пациентов снижается вдвое при улучшении его результатов на каждые 100 м после физических тренировок [18]. Сегодня проводятся крупномасштабные клинические испытания, посвященные роли физических упражнений и диетических вмешательств в лечении пациентов с саркопенией, такие как Европейское исследование SPRINTT (NCT02582138) [19].

Миостатин — важная мишень в различных исследованиях — ингибирует дифференцировку и рост клеток скелетных мышц путем связывания с рецептором активина типа IIB (ACVRIIB), который впоследствии ингибирует дифференцировку миообластов и сигнальный путь mTORC1 [20]. Стамулумаб (MYO-029), ингибитор миостатина, изученный в испытаниях на людях, представляет собой рекомбинантное человеческое антитело, нейтрализующее миостатин, который ингибирует его связывание с ACVRIIB. Работы по дальнейшему изучению эффективности этого препарата были остановлены из-за ограниченной эффективности в отношении мышечной силы в клинических испытаниях II фазы у пациентов с мышечной дистрофией.

Ландогрозумаб (LY-2495655), другой рассматриваемый ингибитор миостатина в виде гуманизированного моноклонального антитела, также связывается с миостатином, нейтрализуя его активность. Было показано, что ландогрозумаб увеличивает общую мышечную массу тела при снижении жировой массы у пожилых ослабленных людей и улучшает общую физическую работоспособность [21]. Клинические испытания ландогрозумаба для лечения мышечной атрофии у пациентов с эндопротезированием тазобедренного сустава выявили повышение мышечной массы; однако сухая масса тела не соответствовала пороговому значению [22]. Тревогрумаб (REGN1033) — еще одно человеческое моноклональное антитело, нацеленное на миостатин для лечения саркопении. Безопасность и эффективность этого препарата все еще оцениваются после завершения II фазы клинических испытаний [23].

Раматерцепт (ACE-031), рекомбинантный белок ACVRIIB/Fc, связывается с лигандами (например, миостатином, активинами и фактором дифференцировки роста 11) ACVRIIB для ингибирования связывания с эндогенным рецептором. Несмотря на присвоение ему статуса орфанного и ускоренное рассмотрение FDA, дальнейшая разработка для лечения

мышечной дистрофии была остановлена после завершения в 2011 г. из-за проблем с безопасностью, таких как незначительные носовые кровотечения, кровоточивость десен [24]. ACE-083 как альтернативная форма ACE-03 представляет собой белок местного действия на основе фоллистатина, который связывает и нейтрализует миостатин, активины и фактор дифференцировки роста-11 (GDF-11) [25]. Известно, что фоллистатин улучшает рост и функционирование мышц, предотвращая связывание лигандов с рецепторами. Первая фаза клинического испытания ACE-083 у человека продемонстрировала, что препарат хорошо переносился и приводил к увеличению мышечного объема у здоровых добровольцев, что свидетельствует о потенциальном эффекте в лечении различных нервно-мышечных расстройств, а также о необходимости дальнейшего изучения его эффективности и безопасности [26].

ACVRIIB является еще одной потенциально эффективной мишенью для разработки методов лечения саркопении. Бимагрумаб (BYM-338), человеческое моноклональное антитело, нацеленное на ACVRIIB, было разработано для конкурентного связывания с ACVRIIB с более высокой аффинностью, чем его лиганды. Доклиническое исследование показало, что бимагрумаб увеличивает дифференцировку миообластов и ингибирует активность миостатина или активина A, что приводит к увеличению массы скелетных мышц у мышей [27]. Фаза 2а клинического исследования бимагрумаба у пожилых пациентов с саркопенией и ограниченной подвижностью показала, что бимагрумаб улучшает рост/функцию мышц и подвижность [28]. Однако другие поздние фазы клинических испытаний лечения бимагрумабом продемонстрировали увеличение массы скелетных мышц в одном исследовании, но не обнаружили существенного влияния на функциональные возможности пациентов с саркопенией, хронической обструктивной болезнью легких или спорадическим миозитом [29].

Кроме того, клиническое применение ингибиторов ACVRIIB может вызвать ряд побочных эффектов, включая мышечные спазмы, диарею и угревую сыпь [30]. Хотя существует множество прошлых и текущих исследований, показывающих, что ингибирование сигнального пути миостатин/ACVRIIB способно противодействовать саркопении, комбинированные подходы с питанием и/или физической активностью могли бы быть более многообещающим и эффективным методом лечения саркопении [31].

У пациентов на стадии цирроза печени скорость выработки и окисления глюкозы в этом органе снижена из-за истощения печеночного гликогена, хотя глюконеогенез усилен [32]. Таким образом, данная группа пациентов подвержена ускоренному состоянию голодания после ночного сна [33]. Кроме того, при циррозе печени наблюдается нарушение обмена белка и снижение уровня незаменимых жирных кислот в плазме крови [34]. На основании этого Руководство Европейского общества клинического питания и метаболизма (ESPEN) рекомендует сократить

период голодания при циррозе печени, чтобы улучшить усвоение белка, практикуя 3-5 приемов пищи в день и поздний вечерний перекус [35]. Было показано, что поздний вечерний перекус улучшает азотистый баланс и снижает окисление липидов, независимо от состава или типа употребляемой пищи [36].

Также предполагается, что пациентам с циррозом печени и саркопенией следует включать оптимальное потребление энергии в размере 30-35 ккал/кг/сут и целевое потребление белка в размере 1,2-1,5 г/кг/сут (ESPEN). Для преодоления дефицита белка у пациентов с циррозом печени при саркопении, в том числе при саркопеническом ожирении, повышенное потребление белка может улучшить белковый анаболизм в организме [37]. Кроме того, длительное применение добавок аминокислот с разветвленной цепью (ВСАА — валин, лейцин и изолейцин) в дозировке 0,20-0,25 г/кг/сут у пациентов с циррозом печени, в том числе прогрессирующим с предшествующим эпизодом печеночной энцефалопатии, оказывало благотворное влияние на белковый обмен, приводя к увеличению мышечной массы и минимизации проявлений печеночной энцефалопатии [38].

Учитывая, что гипераммониемия характерна для пациентов как с циррозом печени, так и с НАЖБП, у них отмечается нарушение протеостаза скелетных мышц.

Доклиническое исследование показало, что лечение, направленное на снижение содержания аммиака, значительно увеличивало мышечную массу тела и повышало силу хвата и рост скелетных мышц [39]. Нарушенные механизмы, обусловленные гипераммониемией, также восстанавливались за счет снижения экспрессии миостатина и маркеров аутофагии, равно как и обратного фосфорилирования GCN2/eIF2 [40].

L-аспартат L-орнитина является оптимальным вариантом лечения пациентов с циррозом печени, НАЖБП, печеночной энцефалопатией и, как оказалось, больных с саркопенией за счет улучшения роста и функции скелетных мышц, что подтверждается несколькими рандомизированными клиническими исследованиями и метаанализами [41, 42]. Кроме того, нутрицевтики (ВСАА, L-карнитин, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, цинк и витамин D) могут обеспечить многообещающий стандарт лечения с благоприятным улучшением мышечного гомеостаза при саркопении на фоне хронических заболеваний печени [43]. Довольно интересные данные накапливаются относительно применения креатина при хронических диффузных заболеваниях печени. Поскольку креатин является основным продуктом печени, при ее диффузных заболеваниях отмечается закономерное снижение адекватного уровня эндогенного креатина [44]. По этим причинам прием добавок креатина может принести пользу пациентам с хроническими заболеваниями печени. У пациентов с НАЖБП/неалкогольным стеатогепатитом, как показано в экспериментальных исследованиях на животных, прием добавок креатина может лечить и предотвращать накопление липидов в печени [45].

Кроме того, при когнитивных нарушениях у пациентов с циррозом печени, особенно при энцефалопатии, креатин может играть нейропротекторную роль в предотвращении и противодействии влиянию гипераммониемии на мозг [46].

Более того, добавка креатина может помочь при усталости (физической и когнитивной), которая является изнурительным симптомом у пациентов с хроническими заболеваниями [47]. Наконец, более интересным и, несомненно, многообещающим аспектом является роль добавок креатина при саркопении в профилактике и лечении этого важного состояния, связанного с плохими исходами и прогнозом [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Саркопении при хронических заболеваниях печени является сложной и многофакторной патологией с различными сопутствующими факторами. В настоящее время активно изучаются аспекты влияния пищевых добавок, физических упражнений и фармакологических подходов в ведении данной категории больных. Несмотря на положительные результаты, существует необходимость в разработке потенциальных вариантов лечения, включающих подбор наиболее рациональных физических упражнений, блокады рецепторного пути «миостатин — активин», а также гормональной и регенеративной терапии и их комбинации для предотвращения и обращения вспять уже развившейся саркопении. **ЛВ**

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Литература/References

1. Rosenberg I. H. Sarcopenia: origins and clinical relevance. Clin Geriatr Med. 2011; 27: 337-339. DOI: 10.1016/j.cger.2011.03.003.
2. Cruz-Jentoft A. J., Baeyens J. P., Bauer J. M., et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European working group on sarcopenia in older people. Age Ageing. 2010; 39: 412-423. DOI: 10.1093/ageing/afq034.
3. Shafiee G., Keshthkar A., Soltani A., et al. Prevalence of sarcopenia in the world: a systematic review and meta-analysis of general population studies. J Diabetes Metab Disord. 2017; 16: 21. DOI: 10.1186/s40200-017-0302-x.
4. Habig G., Smaltz C., Halegoua-DeMarzio D. Presence and Implications of Sarcopenia in Non-alcoholic Steatohepatitis. Metabolites. 2021; 11 (4): 242. DOI: 10.3390/metabo11040242.
5. Choe H. J., Lee H., Lee D., et al. Different effects of low muscle mass on the risk of non-alcoholic fatty liver disease and hepatic fibrosis in a prospective cohort. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2023; 14 (1): 260-269. DOI: 10.1002/jcsm.13125.
6. Golabi P., Gerber L., Paik J. M., et al. Contribution of sarcopenia and physical inactivity to mortality in people with non-alcoholic fatty liver disease. JHEP Rep. 2020; 2 (6): 100171. DOI: 10.1016/j.jhepr.2020.100171.

7. Gonzalez A., Valero-Breton M., Huerta-Salgado C., et al. Impact of exercise training on the sarcopenia criteria in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Transl Myol.* 2021; 31 (1): 9630. DOI: 10.4081/ejtm.2021.9630.
8. Kim Y. Emerging Treatment Options for Sarcopenia in Chronic Liver Disease. *Life (Basel).* 2021; 11 (3): 250. DOI: 10.3390/life11030250.
9. Pasco J. A., Sui S. X., West E. C., et al. Fatty Liver Index and Skeletal Muscle Density. *Calcif Tissue Int.* 2022; 110 (6): 649-657. DOI: 10.1007/s00223-021-00939-9.
10. Kirk B., Mooney K., Cousins R., et al. Effects of exercise and whey protein on muscle mass, fat mass, myoelectrical muscle fatigue and health-related quality of life in older adults: A secondary analysis of the Liverpool Hope University — Sarcopenia Ageing Trial (LHU-SAT). *Eur J Appl Physiol.* 2020; 120 (2): 493-503. DOI: 10.1007/s00421-019-04293-5.
11. Román E., Torrades M. T., Nadal M. J., et al. Randomized Pilot Study: Effects of an Exercise Programme and Leucine Supplementation in Patients with Cirrhosis. *Dig. Dis. Sci.* 2014; 59: 1966-1975. DOI: 10.1007/s10620-014-3086-6.
12. Vingren J. L., Kraemer W. J., Ratamess N. A., et al. Testosterone physiology in resistance exercise and training: The up-stream regulatory elements. *Sports Med.* 2010; 40 (12): 1037-1053. DOI: 10.2165/11536910-000000000-00000.
13. Rigor J., Vasconcelos R., Lopes R., et al. Association of Muscle Strength with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Korean Adults. *Minerva Gastroenterol (Torino).* 2023; 69 (3): 374-381. DOI: 10.3390/ijerph19031675.
14. Kang S. H., Yoon E. L. Sarcopenic Obesity, the Possible Culprit for Nonalcoholic Fatty Liver Disease or Fibrosis. *Gut Liver.* 2023; 17 (1): 8-9. DOI: 10.5009/gnl220543.
15. Hornberger T. A., Chu W. K., Mak Y. W., et al. The role of phospholipase d and phosphatidic acid in the mechanical activation of motor signaling in skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006; 103 (12): 4741-4746. DOI: 10.1073/pnas.0600678103.
16. Yi Y., Wang C., Ding Y., et al. Diet was less significant than physical activity in the prognosis of people with sarcopenia and metabolic dysfunction-associated fatty liver diseases: Analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey III. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023; 14: 1101892. DOI: 10.3389/fendo.2023.1101892.
17. Zembura M., Matusik P. Sarcopenic Obesity in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022; 13: 914740. DOI: 10.3389/fendo.2022.914740.
18. Carey E. J., Steidley D. E., Aqel B. A., et al. Six-minute walk distance predicts mortality in liver transplant candidates. *Liver Transpl.* 2010; 16: 1373-1378. DOI: 10.1097/LVT.0000000000000071.
19. Landi F., Cesari M., Calvani R., et al. The "Sarcopenia and physical frailty in older people: Multi-component treatment strategies" (Sprintt) randomized controlled trial: Design and methods. *Aging Clin Exp Res.* 2017; 29 (1): 89-100. DOI: 10.1007/s40520-016-0715-2.
20. Lee S. J., Lehar A., Meir J. U., et al. Targeting myostatin/activin A protects against skeletal muscle and bone loss during spaceflight. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2020; 117: 23942-23951. DOI: 10.1073/pnas.2014716117.
21. Becker C., Lord S. R., Studenski S. A., et al. Myostatin antibody (LY2495655) in older weak fallers: A proof-of-concept, randomised, phase 2 trial. *Lancet. Diabetes Endocrinol.* 2015; 3: 948-957. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00298-3.
22. Woodhouse L., Gandhi R., Warden S. J., et al. A Phase 2 Randomized Study Investigating the Efficacy and Safety of Myostatin Antibody LY2495655 versus Placebo in Patients Undergoing Elective Total Hip Arthroplasty. *J. Frailty Aging* 2016; 5: 62-70. DOI: 10.14283/jfa.2016.81.
23. Hong Y., Lee J. H., Jeong K. W., et al. Amelioration of muscle wasting by glucagon-like peptide-1 receptor agonist in muscle atrophy J. Cachexia Sarcopenia Muscle. 2019; 10 (4): 903-918. DOI: 10.1002/jcsm.12434.
24. Campbell C., McMillan H. J., Mah J. K., et al. Myostatin inhibitor ACE-031 treatment of ambulatory boys with Duchenne muscular dystrophy: Results of a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Muscle Nerve.* 2017; 55: 458-464. DOI: 10.1002/mus.25268.
25. Pearsall R. S., Davies M. V., Cannell M., et al. Follistatin-based ligand trap ACE-083 induces localized hypertrophy of skeletal muscle with functional improvement in models of neuromuscular disease. *Sci. Rep.* 2019; 9: 11392. DOI: 10.1038/s41598-019-47818-w.
26. Glasser C. E., Gartner M. R., Wilson D., et al. Locally acting ACE-083 increases muscle volume in healthy volunteers. *Muscle Nerve.* 2018; 57: 921-926. DOI: 10.1002/mus.26113.
27. Lach-Trifilieff E., Minetti G. C., Sheppard K., et al. An antibody blocking activin type II receptors induces strong skeletal muscle hypertrophy and protects from atrophy. *Mol. Cell. Biol.* 2014; 34: 606-618. DOI: 10.1128/MCB.01307-13.
28. Rooks D., Praestgaard J., Hariry S., et al. Treatment of Sarcopenia with Bimagrumab: Results from a Phase II, Randomized, Controlled, Proof-of-Concept Study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2017; 65: 1988-1995. DOI: 10.1111/jgs.14927.
29. Polkey M. I., Praestgaard J., Berwick A., et al. Activin Type II Receptor Blockade for Treatment of Muscle Depletion in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Randomized Trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 199: 313-320. DOI: 10.1164/rccm.201802-0286OC.
30. Hanna M. G., Badrising U. A., Benveniste O., et al. Safety and efficacy of intravenous bimagrumab in inclusion body myositis (RESILIENT): A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet Neurol.* 2019; 18: 834-844. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30200-5.
31. Rooks D., Swan T., Goswami B., et al. Bimagrumab vs Optimized Standard of Care for Treatment of Sarcopenia in Community-Dwelling Older Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw. Open.* 2020; 3: e2020836. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.20836.
32. Kabadi U. M. The association of hepatic glycogen depletion with hyperammonemia in cirrhosis. *Hepatology.* 1987; 7: 821-824. DOI: 10.1002/hep.1840070505.
33. Anand A. C. Nutrition and Muscle in Cirrhosis. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2017; 7: 340-357. DOI: 10.1016/j.jceh.2017.11.001.
34. Enguita M., Razquin N., Pamplona, et al. The cirrhotic liver is depleted of docosahexaenoic acid (DHA), a key modulator of NF-kappaB and TGFbeta

- pathways in hepatic stellate cells. *Cell Death Dis.* 2019; 10: 14. DOI: 10.1038/s41419-018-1243-0.
35. *Bischoff S. C., Bernal W., Dasarathy S., et al.* ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in liver disease. *Clin. Nutr.* 2020; 39: 3533-3562. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.09.001.
36. *Tsien C. D., McCullough A. J., Dasarathy S.* Late evening snack: Exploiting a period of anabolic opportunity in cirrhosis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 27: 430-441. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06951.x.
37. *Norman K., Kirchner H., Freudenreich M., et al.* Three month intervention with protein and energy rich supplements improve muscle function and quality of life in malnourished patients with non-neoplastic gastrointestinal disease—A randomized controlled trial. *Clin. Nutr.* 2008; 27: 48-56. DOI: 10.1016/j.clnu.2007.08.011.
38. *Park J. G., Tak W. Y., Park S. Y., et al.* Effects of Branched-Chain Amino Acid (BCAA) Supplementation on the Progression of Advanced Liver Disease: A Korean Nationwide, Multicenter, Prospective, Observational, Cohort Study. *Nutrients.* 2020; 12 (5): 1429. DOI: 10.3390/nu12051429.
39. *Thomsen K. L., Eriksen P. L., Kerbert A. J., et al.* Role of ammonia in NAFLD: An unusual suspect. *JHEP Rep.* 2023; 5 (7): 100780. DOI: 10.1016/j.jhepr.2023.100780.
40. *Mishra S., Welch N., Karthikeyan M., et al.* Dysregulated cellular redox status during hyperammonemia causes mitochondrial dysfunction and senescence by inhibiting sirtuin-mediated deacetylation. *Aging Cell.* 2023; 22 (7): e13852. DOI: 10.1111/ace1.13852.
41. *Butterworth R. F., Canbay A.* Hepatoprotection by L-Ornithine L-Aspartate in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Dig. Dis.* 2019; 37 (1): 63-68. DOI: 10.1159/000491429.
42. *Pichon C., Nachit M., Gillard J., et al.* Impact of L-ornithine L-aspartate on non-alcoholic steatohepatitis-associated hyperammonemia and muscle alterations. *Front Nutr.* 2022; 9: 1051157. DOI: 10.3389/fnut.2022.1051157.
43. *Hey P., Gow P., Testro A. G., et al.* Nutraceuticals for the treatment of sarcopenia in chronic liver disease. *Clin. Nutr. ESPEN.* 2021; 41: 13-22. DOI: 10.1016/j.clnesp.2020.11.015.
44. *VAN Cutsem J., Roelands B., Pluym B., et al.* Can Creatine Combat the Mental Fatigue-Associated Decrease in Visuomotor Skills? *Med. Sci. Sports Exerc.* 2020; 52: 120-130. DOI: 10.1249/MSS.0000000000002122.
45. *Antonio J., Candow D. G., Forbes S. C., et al.* Common Questions and Misconceptions about Creatine Supplementation: What Does the Scientific Evidence Really Show? *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 2021; 18: 13. DOI: 10.1186/s12970-021-00412-w.
46. *Bhanji R. A., Moctezuma-Velazquez C., Duarte-Rojo A., et al.* Myosteatosis and Sarcopenia Are Associated with Hepatic Encephalopathy in Patients with Cirrhosis. *Hepatol. Int.* 2018; 12: 377-386. DOI: 10.1007/s12072-018-9875-9.
47. *Forbes S. C., Candow D. G., Ostojic S. M., et al.* Meta-Analysis Examining the Importance of Creatine Ingestion Strategies on Lean Tissue Mass and Strength in Older Adults. *Nutrients.* 2021; 13: 1912. DOI: 10.3390/nu13061912.
48. *Casciola R., Leoni L., Cuffari B., et al.* Creatine Supplementation to Improve Sarcopenia in Chronic Liver Disease: Facts and Perspectives. *Nutrients.* 2023; 15 (4): 863. DOI: 10.3390/nu15040863.

Сведения об авторах:

Ахмедов Вадим Адильевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644037, Россия, Омск, ул. Петра Некрасова, 5; v_akhmedov@mail.ru

Исаева Анна Сергеевна, к.м.н., доцент, кафедры медицинской реабилитации дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644037, Россия, Омск, ул. Петра Некрасова, 5; annisa1@yandex.ru

Мариненко Вячеслав Сергеевич, терапевт, аспирант кафедры госпитальной терапии и последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Майкопский государственный технологический университет»; Россия, 385000, Майкоп, ул. Первомайская, 191; kaf_goster@mkgtu.ru

Information about the authors:

Vadim A. Akhmedov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Medical Rehabilitation of Additional Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Petra Nekrasova str., Omsk, 644037, Russia; v_akhmedov@mail.ru

Anna S. Isaeva, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Medical Rehabilitation of Additional Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Petra Nekrasova str., Omsk, 644037, Russia; annisa1@yandex.ru

Vyacheslav S. Marinenko, internist, PhD student of the Department of Hospital Therapy and Postgraduate Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Maikop State Technological University; 191 Pervomayskaya str., Maikop, 385000, Russia; kaf_goster@mkgtu.ru

Поступила/Received 10.07.2024

Поступила после рецензирования/Revised 16.08.2024

Принята в печать/Accepted 19.08.2024

Клинические особенности детей после кесарева сечения

А. Ф. Киосов

Областная клиническая больница № 2, Челябинск, Россия, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия, kiosow@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4222-4104>

Резюме

Введение. Кесарево сечение — способ родоразрешения, при котором рождение ребенка происходит посредством хирургического вмешательства. Во многих странах растет число выполнения кесаревых сечений. Внимание медицинских сообществ должно быть сосредоточено на стратегиях снижения частоты этого оперативного вмешательства. Кесарево сечение не улучшает перинатальные исходы в сравнении с родами через естественные родовые пути. При оперативном родоразрешении у женщины и ребенка возможны негативные последствия от применения анестезии, развитие кровотечений, травм, инфекций. После операции следует стремиться обеспечить контакт «кожа к коже» матери и ребенка, необходимо раннее начало грудного вскармливания. После кесарева сечения чаще, чем после самостоятельных родов, отмечается нарушение становления лактации. Необходимы поддержка и консультирование женщины по вопросам грудного вскармливания. Кишечная микробиота рожденных оперативным путем существенно отличается от микробиоты детей при естественном родоразрешении. Имеется дефицит и отсроченное заселение локусов защитной микробиотой, бифидобактериями и лактобациллами. Изменения микробиоты у детей, рожденных путем кесарева сечения, играют важную роль в возникновении метаболических и иммунных нарушений. Авторы нескольких исследований пришли к выводу, что кесарево сечение является фактором риска развития у детей заболеваний дыхательных путей, бронхиальной астмы, аллергических заболеваний, ожирения, избыточной массы тела и неврологических нарушений.

Заключение. Необходимы дальнейшие исследования и обсуждения клинических особенностей детей, рожденных путем кесарева сечения.

Ключевые слова: кесарево сечение, новорожденный ребенок, клинические особенности, дети, микробиота, питание, пробиотики, пребиотики

Для цитирования: Киосов А. Ф. Клинические особенности детей после кесарева сечения. 2024; 8 (27): 36–41. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.8.005>

Конфликт интересов. Автор статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Clinical features of children after caesarean section

Andrey F. Kiosov

Regional Clinical Hospital No. 2, Chelyabinsk, Russia, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia, kiosow@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4222-4104>

Abstract

Background. Caesarean section is a method of delivery in which the birth of a child takes place through surgical intervention. In many countries of the world, there is an increase in the number of caesarean section assignments. The attention of the medical community should be focused on strategies to reduce the frequency of caesarean section. Caesarean section does not improve perinatal outcomes in comparison with childbirth through the natural birth canal. During surgical delivery, a woman and a child may have negative consequences from the use of anesthesia, the development of bleeding, injuries and infections. After surgery, you should strive to ensure skin-to-skin contact between mother and child, early breastfeeding is necessary. After caesarean section, more often than after independent childbirth, there is a violation of the formation of lactation. A woman needs support and counseling on breastfeeding issues. The intestinal microbiota in children born by caesarean section differs significantly from the microbiota of children with natural delivery. There is a deficiency and delayed colonization of loci with protective microbiota, bifidobacteria and lactobacilli. Changes in the microbiota in children born by caesarean section play an important role in the occurrence of metabolic and immune disorders. Several studies have concluded that caesarean section is a risk factor for the development of respiratory tract diseases, bronchial asthma, allergic diseases, obesity, overweight and neurological disorders in children.

Conclusion. Further studies and discussions of the clinical characteristics of children born by caesarean section are needed.

Keywords: caesarean section, newborn baby, clinical features, children, microbiota, nutrition, probiotics, prebiotics

For citation: Kiosov A. F. Clinical features of children after caesarean section. 2024; 8 (27): 36–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.8.005>

Conflict of interests. Not declared.

Кесарево сечение (КС) является способом родоразрешения, при котором рождение ребенка происходит посредством хирургического вмешательства с рассечением стенки беременной матки, извлечением плода, последа и последующим восстановлением целостности матки. Название «кесарево сечение» (cesarean section) происходит от латинского слова «caesus», что значит «сечение» [1]. В медицинских публикациях содержатся противоречивые сведения о состоянии здоровья детей, рожденных путем оперативного родоразрешения [2, 3]. С целью обобщения современных данных о клинических особенностях рожденных путем КС был проведен обзор научных публикаций и баз данных eLibrary, PubMed, Embase, Cochrane Library и Web of Science с 2019 по 2024 год.

История КС насчитывает более 2000 лет. В Индии и Египте сечение практиковалось с 600 года до нашей эры. Во времена римского царя Нумы Помпилия (Numa Pompilius) был закон, который предусматривал извлечение ребенка из тела умершей беременной женщины для его спасения. Сходное правило было прописано между 46-44 годами до нашей эры во времена императора Юлия Цезаря (Julius Caesar) в римском законе «Lex Caesarea». Первое медицинское упоминание о проведении КС при затрудненных родах датируется 1350 г. В последующем операция была описана Амбруазом Паре в 1550 г. и Херемиасом Траутманом в 1610 г. Во всех описанных случаях пациентки погибали от кровотечения, сепсиса, перитонита. В 1907 г. Франк из Бонна и Хуго Сельхайм впервые успешно выполнили КС, сохранив жизнь матери и ребенку [3, 4]. В России первое КС с благоприятным исходом было выполнено в 1756 г. профессором московского университета Иоганном Фридрихом Эразмусом [5].

По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), частота выполнения КС должна составлять около 10-15% от всех родов. Чаще всего к КС прибегают в Латинской Америке (40,5%), странах Карибского бассейна (40,5%), Северной Америке (32,3%), Океании (31,1%), Европе (25%) и Азии (19,2%). Из-за недостатка медицинских ресурсов низкая частота КС отмечается в Африке (7,3%). В России она составляет от 18% до 30% в зависимости от региона [1-3, 6, 7].

Во многих странах наблюдается рост числа КС [3, 6, 7], что связывают с постепенным ухудшением состояния здоровья женщин, увеличением распространенности вредных привычек и опасных профессиональных факторов, экономическими и социальными причинами. Эксперты считают, что КС стали выполнять чаще в связи с совершенствованием наблюдения за здоровьем беременных. Современное медицинское обследование позволяет выявить многочисленные ситуации, представляющие потенциальную опасность для матери и ребенка при самостоятельных родах [3, 6-9]. Одной из причин повышения распространенности КС считается феномен «защитной медицины», связанный с проведением операции из-за опасений развития осложнений при самопроизвольном родоразрешении и предъявления судебных исков [3, 10].

Внимание медицинских сообществ должно быть сосредоточено на стратегиях снижения частоты КС, так как ее рост способствует повышению экономических затрат

и не приводит к улучшению состояния здоровья матери и ребенка [1-3, 11]. Финансовые расходы при КС в среднем на 30% больше, чем при естественном родоразрешении [3], из-за более длительной госпитализации пациентов. После КС женщины и дети чаще поступают в палаты интенсивной терапии (ПИТ), им требуется больше ресурсов для оказания медицинской помощи [1, 3, 12-14]. С увеличением числа КС возрастает риск аномальной плацентации, развития осложнений [1, 3, 15].

КС должно выполняться строго по медицинским показаниям, которые определяются акушером-гинекологом с учетом заболеваний женщины, течения беременности, состояния плода. КС применяется в особых клинических ситуациях, когда самостоятельные роды сопряжены с высоким риском для здоровья матери и ребенка. КС может быть выполнено в плановой, неотложной и экстренной формах при риске возникновения осложнений, развитии угрозы для жизни женщины или плода.

Плановое КС рекомендовано проводить в 39-40 недель беременности. Дети, рожденные оперативным путем, требуют повышенного внимания из-за высокого риска развития нарушений постнатальной адаптации [1-3]. Около 75% недоношенных появляются на свет в результате операции КС в плановом, неотложном или экстренном порядке. Каждые четвертые роды при сроке беременности от 28 до 37 недель проходят через естественные родовые пути. Выбор метода родоразрешения при преждевременных родах является очень сложной задачей. После КС у детей увеличивается риск развития респираторных расстройств. Риск формирования дыхательных нарушений у младенцев снижается только после 39 недель беременности. Для недоношенного ребенка в головном предлежании при сроке беременности 32 недели предпочтительным способом родоразрешения принято считать рождение через естественные родовые пути. Плановое КС не улучшает перинатальные исходы у недоношенных по сравнению с естественными родами, поэтому при прежде-временных родах КС не должно проводиться рутинно [1-3, 16].

У многих женщин возникает желание родить ребенка путем КС. Мнение о том, что самостоятельные роды более опасны, чем КС, является заблуждением. Родители должны быть осведомлены, что во время операции могут возникнуть осложнения, которые потребуют дополнительных вмешательств [3, 10].

К частым осложнениям КС относят боль в ране, повторные госпитализации, послеродовые инфекции, травмы ребенка (например, рассечение кожи в двух случаях на 100 операций). Нечастыми осложнениями являются повторная операция, госпитализация в ПИТ (5-9 случаев на тысячу операций), разрыв матки, предлежание и вращение плаценты, кровотечение (1-8 случаев на тысячу операций) [1, 3].

Родоразрешением путем КС — это хирургическая операция, которая трансформирует физиологический, естественный процесс родов в принудительное искусственное вмешательство. При КС отсутствует нейрогуморальная последовательность, характерная для естественных родов [1-3]. У новорожденных, родившихся через естественные родовые пути, уровень кортизола выше по сравнению с поя-

Таблица. **Материнские и детские риски, связанные с родоразрешением путем КС [таблица составлена авторами]** / Risks to mothers and infants health associated with caesarean section [table compiled by the authors]

Женщина	Интраоперационные риски: повреждения органов (мочевой пузырь, кишечник, мочеточник); риски, связанные с анестезией; развитие инфекции; возможны кровотечения, гемотрансфузии, гистерэктомия
	Послеоперационные риски: тромбозэмболические осложнения (эмболия, тромбоз); послеоперационные спайки; болевой синдром; задержка начала и становления грудного вскармливания
	Риски для последующих беременностей: синдром задержки развития плода; внематочная беременность; преждевременные роды; мертворождение; самопроизвольный аборт; разрыв матки; аномальная плацентация; возможны кровотечения, гемотрансфузии, гистерэктомия; бесплодие
Ребенок	Затруднения постнатальной адаптации; риск развития дыхательных расстройств; снижение разнообразия микробиома; нарушение становления иммунитета; риск развития аллергических заболеваний, бронхиальной астмы, неврологических расстройств, избыточной массы тела и ожирения

вившимися на свет путем КС [3]. При оперативном родоразрешении возможно развитие негативных последствий от анестезии у женщины и ребенка, существует риск травм, кровотечений и инфекций [1, 3, 17-19]. В таблице приведены возможные материнские и детские риски, связанные с операцией КС.

При КС может применяться как общая анестезия, так и методы нейроаксиальной анестезии (эпидуральная и спинальная). В нескольких исследованиях были выявлены достоверные отличия в постнатальной адаптации у детей при общей и регионарной анестезии [3, 20]. КС с использованием общей анестезии ассоциируется с более низкой оценкой по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах по сравнению с нейроаксиальной анестезией [3, 21, 22].

У. Вао и соавт. сообщили, что оценка по шкале Апгар на 1-й минуте была значительно ниже в группе детей при общей анестезии по сравнению с нейроаксиальной анестезией [3, 21]. По данным Sung и соавт. новорожденных с оценкой по Апгар ниже 7 баллов на 5-й минуте при общей анестезии было больше, чем при спинальной [3, 23]. Кроме того, после КС под общей анестезией повышалась частота госпитализаций детей в ПИТ [3, 21, 24].

Эпидуральная и спинальная анестезия сегодня являются основными методами обезболивания при плановом КС. Однако следует помнить, что во время беременности при любой анестезии всегда повышен риск осложнений. Спинальная анестезия часто приводит к развитию у женщины артериальной гипотензии, а общая может вызывать у ребенка угнетение и нарушение постнатальной адаптации [2, 3]. В случае КС возможны затруднения при извлечении плода. Наиболее часто сложности возникают при выведении плечиков ребенка. Следует избегать раскачивающих движений плода и не применять чрезмерные усилия. При проведении преждевременного оперативного родоразрешения извлечение плода предпочтительно проводить в целом плодном пузыре для снижения риска травмирующего воздействия на ребенка [1-3, 16].

Практически всем беременным при родоразрешении путем КС проводится антибиотикопрофилактика. Наиболее часто используют цефалоспорины I-II поколения и ингибиторзащищенные аминопенициллины. Антибактериальный препарат (АБП) назначается однократно за полчаса или час до начала КС либо сразу после пережатия пуповины. Однократная предоперационная доза АБП не уступает по эффективности 5-дневному курсу антибактериальной терапии. После назначения АБП у матери и ребенка возможны нежелательные

реакции: диарея, дисбиоз, грибковые инфекции кожи и слизистых оболочек, реакции гиперчувствительности [1-3].

Распространенность послеродовой депрессии (ПРД) у женщин после оперативного родоразрешения составляет примерно 17% [3, 25]. Факторами риска развития ПРД являются тревожность матери, пренатальная депрессия, низкий экономический и социальный статус женщины, отсутствие поддержки семьи [3, 25-28]. Из-за развития послеродовой депрессии мать может отказываться от любого вида помощи [3, 29]. После КС повышается риск психических расстройств, возможно развитие рецидивирующего психоза с депрессивными проявлениями. [3]. Поддержка медицинского персонала, родных и близких помогает уменьшить депрессию и стресс. Психологическое состояние матери может влиять на становление взаимоотношений с новорожденным ребенком [3, 30]. К развитию ПРД могут приводить затруднения при грудном вскармливании. Женщины начинают винить себя, теряют уверенность [3, 31]. Проблемы и затруднения, связанные с уходом за ребенком, становлением грудного вскармливания, должны решаться медицинским персоналом при поддержке родственников и семьи [3, 28, 29, 32, 33].

После КС следует стремиться обеспечить контакт матери и ребенка «кожа к коже», необходимо раннее начало грудного вскармливания. По рекомендации экспертов ВОЗ, начинать грудное вскармливание следует в течение 1 часа после родов [1-3, 34]. При регионарных методах обезболивания возможно интраоперационное прикладывание новорожденного к груди матери [1-3, 34-36]. После КС чаще, чем после самостоятельных родов, отмечается нарушение становления лактации, гипогалактия [1-3, 34, 37]. При гипогалактии возможно назначение матери лактогонных препаратов и специальных средств, например, продукта для кормящих женщин NutriMa Лактабил. Продукт помогает в становлении лактации, в том числе у женщин после КС и преждевременных родов, обеспечивает потребности организма кормящей женщины в нутриентах.

NutriMa Лактабил содержит комплекс лактогонных трав для увеличения объема грудного молока: фенхель, крапива, анис, тмин. Продукт может использоваться в качестве добавки в чай, кашу и другие блюда [34, 37, 38]. После КС возможно развитие лактостаза и лактационного мастита. Частота лактационного мастита составляет от 3% до 33%. При затруднениях во вскармливании необходимо провести консультирование матери по вопросам грудного вскармливания. Женщину следует обучить правильной технике прикладывания ребенка к груди. При развитии лактостаза

и начальной форме лактационного мастита нужно продолжить кормление ребенка грудью [34, 37, 39].

Кишечная микробиота у рожденных путем КС существенно отличается от микробиоты детей при естественном родоразрешении. При родах через естественные родовые пути заселение локусов (кожных покровов, слизистых оболочек) осуществляется флорой матери: лактобациллами, бифидобактериями, энтеробактериями. Грудное молоко является главным источником поступления бифидобактерий и лактобактерий для ребенка. Происходит индукция становления нормальной микробиоты кишечника, идет нормальное развитие иммунной системы.

При КС после рождения заселение локусов осуществляется госпитальной флорой, с окружения и оборудования родильного отделения. Происходит индукция развития условно-патогенной флоры и, как следствие, дисбиоз, метаболические изменения, нарушения становления иммунной системы. Имеются дефицит и отсроченное заселение локусов полезной, защитной микробиотой, бифидобактериями и лактобациллами [3, 39, 40]. Поэтому у младенцев, рожденных путем КС, следует использовать в питании грудное молоко. В случае смешанного или искусственного вскармливания у детей после КС важно использовать детскую молочную смесь, обогащенную пребиотиками и пробиотиками [3, 34, 40].

Отечественным производителем детского питания выпускается молочная смесь Nutrilak Caesarea Бифи для детей, рожденных путем операции КС. Молочная смесь содержит пребиотики и пробиотики – галактоолигосахариды, бифидобактерии BB-12™, лактобактерии LGG®. Использование молочной смеси Nutrilak Caesarea Бифи при смешанном и искусственном вскармливании детей, родившихся путем КС, улучшает постнатальную адаптацию, способствует формированию и поддержанию микробиоты, уменьшает частоту функциональных расстройств питания, снижает риск развития инфекционных заболеваний на первом году жизни [38].

В современных публикациях описывается и обсуждается взаимосвязь между способом родоразрешения и состоянием здоровья детей. Исследования показывают, что изменения микробиоты у детей, рожденных путем КС, играют важную роль в возникновении метаболических и иммунных нарушений, что может приводить к риску развития различных заболеваний и состояний [3, 38, 40–42]. Предметом научных дискуссий является взаимосвязь между развитием у детей бронхиальной астмы (БА), аллергических заболеваний и родоразрешением путем КС [2, 3, 43]. В. Darabi и соавт. показали, что при плановом и экстренном КС повышается риск формирования БА у детей [43]. Предполагается, что риск развития БА у детей возникает из-за изменения микробной колонизации и нарушения иммунных реакций [3, 44]. Chu и соавт. сообщили, что грудное вскармливание может снизить риск развития БА у детей [3]. Аллергические заболевания у рожденных путем КС встречаются в 2 раза чаще по сравнению с детьми, прошедшими через естественные родовые пути. Необходимы дальнейшие исследования для установления связи между оперативным родоразрешением и риском развития БА и аллергических заболеваний [3, 43, 44].

Результаты исследований показали, что существует связь между избыточным весом, ожирением у детей и рождением путем КС. Исследования Lavin и соавт. продемонстрировали, что риск развития избыточной массы тела у детей, рожденных путем КС, выше по сравнению с детьми, которые родились через естественные родовые пути [3]. Zhang и соавт. пришли к выводу о том, что у детей, рожденных путем КС, имеется повышенный риск развития избыточной массы тела и ожирения не только в младенчестве, но и в подростковом возрасте [3, 45]. Предполагается, что ожирение и резистентность к инсулину могут возникать в результате хронического воспаления, вызванного изменением кишечной микробиоты [3, 46].

Микробиом человека может оказывать влияние на развитие нервной системы, становление центральной регуляции [3, 47]. В обзоре Zhang и соавт. проводилась оценка неврологического статуса и частоты психомоторных расстройств у детей, родившихся путем операции КС, по сравнению с появившимися на свет естественным путем. Авторы пришли к выводу, что родоразрешением путем КС связано с повышенным риском развития у детей неврологических нарушений, расстройств аутистического спектра, синдрома дефицита внимания, гипер-активности, интеллектуальных расстройств [3, 48]. Blazkova и соавт. сообщили, что способ родоразрешения оказывает влияние на показатели когнитивных тестов у детей пяти лет. Дети, родившиеся путем КС, имеют более низкие баллы, чем родившиеся естественным путем [3, 49]. В то же время Khadem и соавт. не обнаружили статистической разницы в показателях коэффициента умственного развития (IQ, intelligence quotient) у родившихся путем КС по сравнению с естественным родоразрешением [3, 47, 49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Самостоятельные роды через естественные родовые пути остаются предпочтительным способом родоразрешения. Когда самостоятельные роды сопряжены с высоким риском для здоровья матери и ребенка, должно выполняться КС. При оперативном родоразрешении могут быть негативные последствия и осложнения – кровотечения, травмы, инфекции, повторные госпитализации. КС является фактором риска развития у детей респираторных расстройств, БА, аллергических заболеваний, ожирения, избыточной массы тела и неврологических нарушений. Требуется дополнительное изучение влияния КС на адаптацию и здоровье детей. **ЛВ**

LGG® и BB-12™ являются товарными знаками Chr. Hansen A/S

Литература/References

1. Роды одноплодные, родоразрешение путем кесарева сечения. Клинические рекомендации. Разработчики РОАГ, ААР, АААР. М., 2021. 106 с. Single birth, delivery by caesarean section. Clinical recommendations. Developers of ROAG, AAR, AAR. M., 2021. 106 p. (In Russ.)
2. Неонатология: национальное руководство: в двух томах / Под ред. Н. Н. Володина, Д. Н. Дегтярева. Т. 1. М.: GEOTAR-медиа, 2023. 752 с. Neonatology: national guidelines: in two volumes / Edited by N. N. Volodin, D. N. Degtyarev. Vol. 1. M.: GEOTAR-media, 2023. 752 s. (In Russ.)
3. Lupu V. V., Miron I. C., Raileanu A. A., et al. Difficulties in Adaptation of the Mother and Newborn via Cesarean Section versus Natural Birth – A Narrative Review. Life. 2023; 13, 300: 1-15.

4. Appendix: Creative Etymology: "Caesarean Section" from Pliny to Rousset. Available online: <https://www.jstor.org/stable/10.7591/j.ctvn1tb31.9> (accessed on 08 August 2024).
5. Абашин В. Г., Дулин П. А., Бескровный С. В. Русские врачи и мировая медицина. Клиническая медицина. 2020; 98 (7): 553-558.
Abashin V. G., Dulin P. A., Beskrovny S. V. Russian doctors and world medicine. Klinicheskaya meditsina. 2020; 98 (7): 553-558. (In Russ.)
6. Betran A. P., Ye J., Moller A. B., Souza J. P., Zhang J. Trends and projections of caesarean section rates: Global and regional estimates. *BMJ. Glob. Health* 2021; 6: e005671.
7. Caesarean Section Rates Continue to Rise, Amid Growing Inequalities in Access. Available online: <https://www.who.int/news/item/16-06-2021-caesarean-section-rates-continue-to-rise-amid-growing-inequalities-in-access> (accessed on 08 August 2024).
8. Wigert H., Nilsson C., Dencker A., et al. Women's experiences of fear of childbirth: A metasynthesis of qualitative studies. *Int. J. Qual. Stud. Health Well-Being*. 2020; 15: 1704484.
9. Coates D., Thirukumar P., Spear V., et al. What are women's mode of birth preferences and why? A systematic scoping review. *Women Birth*. 2020; 33: 323-333.
10. Fineschi V., Arcangeli M., Di Fazio N., et al. Defensive Medicine in the Management of Cesarean Delivery: A Survey among Italian Physicians. *Healthcare*. 2021; 9: 1097.
11. Opiyo N., Kingdon C., Oladapo O. T., et al. Non-clinical interventions to reduce unnecessary caesarean sections: WHO recommendations. *Bull. World Health Organ*. 2020; 98: 66-68.
12. Negrini R., da Silva Ferreira R. D., Guimarães, et al. Value-based care in obstetrics: Comparison between vaginal birth and caesarean section. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021; 21: 333.
13. Teigen N. C., Sahasrabudhe N., Doulaveris G., et al. Enhanced recovery after surgery at cesarean delivery to reduce postoperative length of stay: A randomized controlled trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020; 222: 372.e1-372.e10.
14. Gabbai D., Attali E., Ram S., et al. Prediction model for prolonged hospitalization following caesarean delivery. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2022; 274: 23-27.
15. Narava S., Pokhriyal S. C., Singh S. B., et al. Outcome of multiple cesarean sections in a tertiary maternity hospital in the United Arab Emirates: A retrospective analysis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2020; 247: 143-148.
16. Ведение недоношенных детей после выписки из стационара (3-й этап выхаживания): методические рекомендации. Авт.-сост. Федорова Л. А., Сафронова Л. Н., Иова А. С. и др. М.: редакция журнала Status Presens, 2023. 160 с.
Management of premature infants after discharge from the hospital (3rd stage of nursing): methodological recommendations. Author-composer. Fedorova L. A., Safronova L. N., Iova A. S., et al. Moscow: editorial office of the Status Presens journal, 2023. 160 p. (In Russ.)
17. Antoine C., Young B. K. Cesarean section one hundred years 1920-2020: The Good, the Bad and the Ugly. *J. Perinat. Med.* 2020; 49: 5-16.
18. Hoang D. M., Levy E. I., Vandenplas Y. The impact of Caesarean section on the infant gut microbiome. *Acta Paediatr.* 2021; 110: 60-67.
19. Nobuta Y., Tsuji S., Kitazawa J., et al. Decreased Fertility in Women with Cesarean Scar Syndrome Is Associated with Chronic Inflammation in the Uterine Cavity. *Tohoku J. Exp Med.* 2022; 258: 237-242.
20. Iddrisu M., Khan Z. H. Anesthesia for cesarean delivery: General or regional anesthesia-A systematic review. *Ain-Shams J. Anesthesiol.* 2021; 13: 1.
21. Bao Y., Zhang T., Li L., et al. A retrospective analysis of maternal complications and newborn outcomes of general anesthesia for cesarean delivery in a single tertiary hospital in China. *BMC Anesthesiol.* 2022; 22: 208.
22. Metogo J. A. M., Nana T. N., Ngongheh B. A., et al. General versus regional anaesthesia for caesarean section indicated for acute fetal distress: A retrospective cohort study. *BMC Anesthesiol.* 2021; 21: 68.
23. Sung T. Y., Jee Y. S., You H. J., et al. Comparison of the effect of general and spinal anesthesia for elective cesarean section on maternal and fetal outcomes: A retrospective cohort study. *Anesth. Pain Med.* 2021; 16: 49-55.
24. Knigin D., Avidan A., Weiniger C. F. The effect of spinal hypotension and anesthesia-to-delivery time interval on neonatal outcomes in planned cesarean delivery. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020; 223: 747.e1-747.e13.
25. Ferrari B., Mesiano L., Benacchio L., et al. Prevalence and risk factors of postpartum depression and adjustment disorder during puerperium – A retrospective research. *J. Reprod. Infant Psychol.* 2021; 39: 486-498.
26. Qi W., Zhao F., Liu Y., et al. Psychosocial risk factors for postpartum depression in Chinese women: A meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021; 21: 174.
27. Khsim I. E. F., Rodríguez M. M., Riquelme Gallego B., et al. Risk Factors for PostTraumatic Stress Disorder after Childbirth: A Systematic Review. *Diagnostics* 2022; 12: 2598.
28. Yamada A., Isumi A., Fujiwara T. Association between Lack of Social Support from Partner or Others and Postpartum Depression among Japanese Mothers: A Population-Based Cross-Sectional Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020; 17: 4270.
29. Deng Y., Lin, Y., Yang, L., et al. A comparison of maternal fear of childbirth, labor pain intensity and intrapartum analgesic consumption between primiparas and multiparas: A cross-sectional study. *Int. J. Nurs. Sci.* 2021; 8: 380-387.
30. Shakarami A., Mirghafourvand M., Abdolalipour S., et al. Comparison of fear, anxiety and self-efficacy of childbirth among primiparous and multiparous women. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021; 21: 642.
31. Berman Z., Thiel F., Dishy G. A., et al. Maternal psychological growth following childbirth. *Arch. Womens Ment. Health*. 2021; 24: 313-320.
32. Tasuji T., Reese E., van Mulukom V., et al. Band of mothers: Childbirth as a female bonding experience. *PLoS ONE*. 2020; 15: e0240175.
33. Hulsbosch L. P., Boekhorst M. G. B. M., Potharst E. S., et al. I. Trait mindfulness during pregnancy and perception of childbirth. *Arch. Womens Ment. Health*. 2021; 24: 281-292.
34. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. Союз педиатров России. М., 2019. 156 с.
Program of optimization of infant feeding for the first year of life in the Russian Federation. Union of Pediatricians of Russia. М., 2019. 156 p. (In Russ.)
35. Karaahmet A. Y., Bilgic F. S. Breastfeeding success in the first 6 months of online breastfeeding counseling after cesarean delivery and its effect on anthropometric measurements of the baby: A randomized controlled study. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2022; 68: 1434-1440.
36. Juan J., Zhang X., Wang X., et al. Association between Skin-to-Skin Contact Duration after Caesarean Section and Breastfeeding Outcomes. *Children*. 2022; 9: 1742.
37. Куосов А. Ф. Поддержка лактации, профилактика и лечение гипогалактии. Лечащий врач. 2019; 6: 7-11.
Kiosov A. F. Lactation support, prevention and treatment of hypogalactia. *Lechaschi Vrach*. 2019; 6: 7-11. (In Russ.)
38. Компания «Инфаприм». Личный информационный портал врача. Справочник. 2024. (доступ 08 августа 2024) Адрес: <https://nutrilak.com/doctors>. (In Russ.)
Infaprim Company. Personal information portal of the doctor. Directory. 2024. (accessed on 08 August 2024) Address: <https://nutrilak.com/doctors>. (In Russ.)

39. Кюсов А. Ф. Лактостаз и мастит: что может сделать педиатр? Вопросы практической педиатрии. 2020; 15 (2): 99–106.
Kiosov A. F. Lactostasis and mastitis: what can a pediatrician do? Voprosy prakticheskoi pediatrii. 2020; 15 (2): 99–106. (In Russ.)
40. Bozomitu L., Miron I., Adam Raileanu A., et al. The Gut Microbiome and Its Implication in the Mucosal Digestive Disorders. Biomedicines. 2022; 10: 3117.
41. Hajjo R., Sabbah D. A., Al Bawab A. Q. Unlocking the Potential of the Human Microbiome for Identifying Disease Diagnostic Biomarkers. Diagnostics. 2022; 12: 1742.
42. Stabuszewska-Jozwiak A., Szymanski J. K., Cieberta M., et al. Pediatrics Consequences of Caesarean Section-A Systematic Review and Meta-Analysis. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2020; 17: 8031.
43. Darabi B., Rahmati S., HafeziAhmadi M. R., et al. The association between caesarean section and childhood asthma: An updated systematic review and meta-analysis. Allergy Asthma Clin. Immunol. 2019; 15: 62.
44. Gürdeniz G., Ernst M., Rago, D., et al. Neonatal metabolome of caesarean section and risk of childhood asthma. Eur. Resp. J. 2022; 59: 2102406.
45. Zhang S., Qin X., Li, P., et al. Effect of Elective Cesarean Section on Children's Obesity From Birth to Adolescence: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front. Pediatr. 2022; 9: 793400.
46. Ficara M., Pietrella E., Spada C., et al. Changes of intestinal microbiota in early life. J. Matern. – Fetal Neonatal Med. 2020; 33: 1036–1043.
47. Yang H., Liu Y., Cai R., et al. A narrative review of relationship between gut microbiota and neuropsychiatric disorders: Mechanisms and clinical application of probiotics and prebiotics. Ann. Palliat. Med. 2021; 10: 2304–2313.
48. Zhang T., Brander G., Mantel A., et al. Assessment of Cesarean Delivery and Neurodevelopmental and Psychiatric Disorders in the Children of a Population-Based Swedish Birth Cohort. JAMA Netw. Open 2021; 4: e210837.
49. Blazkova B., Pastorkova A., Solansky I., et al. The Impact of Cesarean and Vaginal Delivery on Results of Psychological Cognitive Test in 5 Year Old Children. Medicina. 2020; 56: 554.

Сведения об авторе:

Кюсов Андрей Федорович, к.м.н., заведующий отделением патологии новорожденных и недоношенных детей, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Областная клиническая больница № 2»; 454010, Россия, Челябинск, ул. Гагарина, 18, корп. 2; доцент кафедры педиатрии института дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, 64; kiosow@mail.ru

Information about the author:

Andrey F. Kiosov, Cand. Of Sci. (Med.), Head of the Department of Pathology of Newborns and Premature Babies, State Budgetary Healthcare Institution Regional Clinical Hospital No. 2; 18 building 2 Gagarin str., Chelyabinsk, 454010, Russia; Associate Professor of the Department of Pediatrics at the Institute of Additional Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 64 Vorovsky str., Chelyabinsk, 454092, Russia; kiosow@mail.ru

Поступила/Received 05.07.2024

Поступила после рецензирования/Revised 12.08.2024

Принята в печать/Accepted 14.08.2024

Детские инфекции у педиатрических пациентов в возрасте до 1 года

Н. С. Ларина¹

Р. С. Аракельян²✉

¹ Областная инфекционная клиническая больница имени А. М. Ничоги, Астрахань, Россия, nonna11-10@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9117-0379>

² Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, rudolf_astakhan@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7549-2925>, SPIN: 9245-8543

Резюме

Цель работы. Изучить и проанализировать структуру заболеваемости детей в возрасте до 1 года детскими инфекциями на примере кори, краснухи, скарлатины и ветряной оспы.

Материалы и методы. Структура инфекционной и паразитарной заболеваемости детей в возрасте до 1 года составила 7,3% (60 827 случаев), из которых детские инфекции составили 1,01% (617 случаев).

Результаты. Нозоареал детских инфекций был представлен четырьмя видами — коклюшем, скарлатиной, ветряной оспой и корью. Случаи заражения детей ветряной оспой регистрировались как в городской местности — 47,8% (221 случай), так и в районах Астраханской области — 52,2% (241 случай). Второе место по числу случаев детских инфекций у пациентов в возрасте до 1 года занимает коклюш, на долю которого пришлось 14,4% (89 случаев). Случаи коклюша отмечались у детей, проживавших как в городской черте, так и в сельских районах Астраханской области, превалируя у городских жителей — 56,2% (50 случаев). Третье место в структуре заболеваемости детскими инфекциями у пациентов в возрасте до 1 года приходится на корь — 10,4% (64 случая). Случаи заражения детей скарлатиной составили 0,3% (2 человека) и были зафиксированы у детей, проживавших в Володарском и Приволжском районах, — по 1 человеку в 2018 и 2020 гг. соответственно. В большинстве случаев у маленьких пациентов отмечались такие жалобы, как подъем температуры выше 38,0 °C — 85,9% (530 человек), синдром экзантемы — 85,6% (528 человек). Кроме того, отмечались катаральные проявления со стороны верхних дыхательных путей — 13,4% (101 человек), поражение нижних дыхательных путей — 18,2% (112 человек), конъюнктивит — 9,7% (60 человек), рвота — 15,7% (97 человек) и региональная лимфаденопатия — 13,8% (85 человек). В редких случаях отмечались поражение центральной нервной системы в виде энцефалита — 0,5% (3 человека) и ангина — 0,3% (2 человека). После установления окончательного диагноза всем пациентам назначалось медикаментозное лечение.

Заключение. Инфекционная заболеваемость детей Астраханской области в последние годы остается весьма напряженной. Основными детскими инфекциями у малышей первого года жизни являются ветряная оспа, скарлатина, корь и коклюш. География заболеваемости детей первого года жизни представлена случаями детских инфекций как в районах Астраханской области, так и непосредственно в городской черте. Основным симптомом у всех заболевших было повышение температуры сверх 38,0 °C; остальные симптомы были идентичны описанным в отечественной и мировой литературе.

Ключевые слова: детские инфекции, корь, скарлатина, коклюш, ветряная оспа, младенцы, дети, метод иммуноферментного анализа

Для цитирования: Ларина Н. С., Аракельян Р. С. Детские инфекции у педиатрических пациентов в возрасте до 1 года. Лечащий Врач. 2024; 8 (27): 42-47. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.8.006>

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Pediatric infections in children under the age of 1 year

Nonna S. Larina¹

Rudolf S. Arakelyan²✉

¹ Regional Infectious Diseases Clinical Hospital named after A. M. Nichoga, Astrakhan, Russia, nonna11-10@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9117-0379>

² Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, rudolf_astakhan@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7549-2925>, SPIN: 9245-8543

Abstract

Objective. To study and analyze the structure of the incidence of children under the age of 1 with childhood infections using the example of measles, rubella, scarlet fever and chickenpox.

Materials and methods. The structure of infectious and parasitic morbidity in children under the age of 1 year was 7.3% (60,827 cases), of which childhood infections accounted for 1.01% (617 cases).

Results. The nosoareal of childhood infections was represented by four types: whooping cough, scarlet fever, chickenpox and measles. Cases of infection of children with chickenpox were recorded both in urban areas — 47.8% (221 cases), and in the districts of the Astrakhan region — 52.2% (241 cases). The second largest number of cases of childhood infections in children under the age of 1 year is whooping cough, which accounted for 14.4% (89 cases). Cases of whooping cough were observed in children living both in urban areas and in rural areas of the Astrakhan region, prevailing mainly among urban residents — 56.2% (50 cases). Measles ranks third in terms of the incidence of childhood infections among children under the age of 1 year, accounting for 10.4% (64 cases). The number of cases of scarlet fever infection in children was 0.3% (2 people). These cases were recorded in children living in Volodarsky and Privolzhsky districts — 1 person each in 2018 and 2020, respectively. In most cases, young patients had complaints such as fever above 38.0 °C — 85.9% (530 people), exanthema syndrome — 85.6% (528 people). In addition to these complaints, there were such as catarrhal manifestations of the upper respiratory tract — 13.4% (101 people), lesion of the lower respiratory tract — 18.2% (112 people), conjunctivitis — 9.7% (60 people), vomiting — 15.7% (97 people) and regional lymphadenopathy — 13.8% (85 people). In rare cases, complaints of central nervous system damage in the form of encephalitis were noted — 0.5% (3 people) and angina — 0.3% (2 people). After the final diagnosis was established, all sick children were prescribed medication.

Conclusion. The number of cases of infectious diseases in children of the Astrakhan region has remained very tense in recent years. The main so-called childhood infections in children of the first year of life are chickenpox, scarlet fever, measles and whooping cough. The structure of morbidity in children of the first year of life is represented by the prevalence of the child population both in the districts of the Astrakhan region and directly in the urban area. The main complaint of all sick children was an increase in temperature above 38.0 °C; the rest of the complaints were identical to the complaints,

Keywords: pediatric infections, measles, scarlet fever, whooping cough, chickenpox, infants, children, enzyme immunoassay method

For citation: Larina N. S., Arakelyan R. S. Pediatric infections in children under the age of 1 year. Lechaschi Vrach. 2024; 8 (27): 42-47. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.8.006>

Conflict of interests. Not declared.

В последние годы растет число случаев заражения населения инфекционными и паразитарными заболеваниями, причем в первую очередь детей. Среди многих заболеваний инфекционного генеза все чаще отмечаются случаи заражения так называемыми детскими инфекциями, которые регистрируются как у детей, так и у взрослых.

Детские инфекции — это обширная группа инфекционных заболеваний, которые отмечаются преимущественно в детском возрасте, оставляющих стойкий иммунитет у переболевшего. К детским инфекциям относятся корь, краснуха, ветряная оспа, скарлатина, коклюш, эпидемический паротит. Несмотря на развитие иммунизации детские инфекции занимали и продолжают занимать ведущее место в структуре детской заболеваемости.

Одним из наиболее ярких представителей данной группы инфекций является корь — распространенное и высококонтагиозное заболевание вирусной этиологии, характеризующееся тяжелым течением, высоким уровнем заболеваемости и летальности. По определению экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), случаем кори может считаться любое заболевание, сопровождающееся температурой, макулопапулезной сыпью, а также кашлем, ринитом или конъюнктивитом. До внедрения вакцинации против кори в 1960-х годах в мире ежегодно болели ею около 130 млн человек, из которых более 2,6 млн умерли. Одной из основных характеристик кори при наличии восприимчивой популяции является цикличность эпидемического процесса со вспышками каждые 5-6 лет [1].

Корь остается одной из основных причин смерти детей раннего возраста во всем мире даже несмотря на возможности вакцинации. Чаще всего осложнения развиваются у детей младше пяти лет [2].

В последние годы заболеваемость корью в России резко увеличилась, составив 17,3 случая на 1 млн. Из-за необос-

нованного отказа от вакцинации существенно выросла неиммунная прослойка в отношении кори [3-6].

Эпидемиологическая ситуация по кори значительно улучшилась в 2020-2021 годах, учитывая ограничительные меры, связанные с новой коронавирусной инфекцией, а также проведение массовой иммунизации против кори непривитых россиян и трудовых мигрантов в дополнение к реализуемой программе по элиминации кори и краснухи. В 2020 г. было зарегистрировано 1212 случаев кори, а в 2021 г. — всего один (0,0007 на 100 тыс.) у 64-летней женщины, отказавшейся от прививок, однако только за первые полгода 2022 г. в России было зарегистрировано 14 случаев кори, 9 из них — в Москве, 5 из этих заболевших — дети [7].

Другой не менее важной проблемой для детского населения страны является заболеваемость коклюшем, который несмотря на возможности специфической профилактики остается актуальной проблемой детской инфектологии [8-10]. С 2018 г. в России наблюдается неуклонный рост показателей заболеваемости коклюшем, что свидетельствует об эпидемическом неблагополучии по этой инфекции. Согласно официальной статистике инфекционной заболеваемости за 2019 г., заболеваемость коклюшем в стране выросла более чем в 2 раза, в том числе у детей до 14 лет (по сравнению с 2018 г.) [11, 12].

На фоне создания иммунной прослойки в ранее наиболее уязвимой группе детей 3-6 лет возрастная структура коклюша изменилась в сторону большего вовлечения в эпидемический процесс школьников, подростков и взрослых, привитых ранее, но утративших поствакцинальную защиту. В то же время самыми высокими остаются показатели заболеваемости детей первого года жизни, не привитых по возрасту или в связи с нарушением общепринятой схемы вакцинации из-за медицинских отводов или нежелания родителей вакцинировать ребенка. Важную эпидемиологическую роль на современном этапе играют школьники и взрос-

лые, являющиеся источниками заражения детей младше 1 года, имеющих высокий риск тяжелого течения коклюша и его неблагоприятных исходов. Наиболее часто дети раннего возраста, особенно первого года жизни, заражаются в семейных очагах [13].

Еще одно не менее важное и в то же время опасное заболевание – скарлатина, очень заразная и опасная форма стрептококковой инфекции. Вызывающий скарлатину стрептококк не отличается от вызывающего рожу или ангину. Заболеваемости скарлатиной в большей степени подвержены дети дошкольного и младшего школьного возраста, между тем как у младенцев она почти не встречается [14, 15].

Ежегодно скарлатину переносят 32,6 тыс. детей от трех до шести лет, всего же за год в стране в среднем выявляется до 44,9 тыс. случаев этого заболевания у детей [16-18].

Эпидемиологическая ситуация с заболеваемостью ветряной оспой как в мире, так и в России остается крайне нестабильной. Ежегодно в мире регистрируется около 60 млн случаев ветрянки у детей и взрослых, причем первые составляют 94-95% в структуре заболеваемости, а наибольшая доля случаев (73%) приходится на возраст 1-6 лет с преобладанием (56,8%) детей 3-6 лет. Частота ветряной оспы в структуре общей инфекционной заболеваемости в последние годы составляет 1,6-2,8% [19].

Ветряная оспа широко распространена у детей, что связано со всеобщей восприимчивостью, легкостью передачи инфекции и отсутствием массовой специфической профилактики. Заболевают дети всех возрастов, включая новорожденных и младенцев [20-22].

Целью данного исследования было изучить и проанализировать структуру заболеваемости детей в возрасте до 1 года детскими инфекциями на примере кори, краснухи, скарлатины и ветряной оспы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследовательская работа проводилась на базе ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Астраханской области» (эпидемиологические карты детей с выявленными детскими инфекциями), ГБУЗ АО «Областная инфекционная клиническая больница им. А. М. Ничоги» (истории болезни детей с выявленными детскими инфекциями).

Всего с 2018 по 2022 гг. на территории Астраханской области зарегистрирован 1 209 981 случай заражения инфекционными и паразитарными заболеваниями, доля детского населения составила 69,1% (835 944 случая) (табл. 1).

Доля инфекционной и паразитарной заболеваемости детей в возрасте до 1 года составила 7,3% (60 827 случаев), из которых детские инфекции составили 1,01% (617 случаев).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нозоареал детских инфекций был представлен четырьмя видами – коклюшем, скарлатиной, ветряной оспой и корью.

Лидирующее место в структуре детских инфекций в возрастной категории до 1 года принадлежит ветряной оспе, доля заболеваемости которой составила 74,9% (462 случая). Данная инфекция регистрировалась в течение всего анализируемого периода, наиболее часто встречаясь в 2018 г. – 35,5% (164 случая). В последующие годы отмечалось снижение заболеваемости детей данной инфекцией: начиная с 2019 г. число случаев их заражения ветряной оспой значительно снизилось и составило в 2019 г. – 20,4% (94 случая), что в 1,7 раза меньше по сравнению с предыдущим 2018 г. В последующем 2020 г. также отмечалось снижение заболеваемости детей ветряной оспой – 15,2% (70 случаев). Но в 2021 г. возник незначительный подъем заболеваемости у детей до 89 случаев (19,3%). А в 2022 г. в Астраханской области было зарегистрировано минимальное число случаев заболевания детей ветряной оспой –

Таблица 2. Число зарегистрированных случаев ветряной оспы у детей Астраханской области [таблица составлена авторами] / The number of reported cases of chickenpox among children of the Astrakhan region [table compiled by the authors]

Населенный пункт	Всего зарегистрировано случаев
Ахтубинский	39
Володарский	44
Енотаевский	13
Икрянинский	16
Камызякский	15
Красноярский	26
Лиманский	2
Наримановский	20
Приволжский	10
Харабалинский	29
Черноярский	12
Знаменск	15
Всего в Астраханской области	241
Советский	47
Кировский	64
Ленинский	53
Трусовский	57
Всего в Астрахани	221
Всего	462

Таблица 1. Структура заболеваемости детского и взрослого населения Астраханской области инфекционными и паразитарными заболеваниями в 2018–2022 гг. [таблица составлена авторами] / The structure of morbidity of children and adults in the Astrakhan region with infectious and parasitic diseases in 2018-2022 [table compiled by the authors]

Возрастная категория	Годы					
	2018	2019	2020	2021	2022	Всего
Все население	231 839	224 753	257 871	164 886	330 632	1 209 981
В том числе дети	177 974	170 796	163 683	111 072	212 419	835 944
Дети в возрасте до 1 года	14 490	13 644	11 155	8300	13 238	60 827

8,2% (38 эпизодов), что в 4,3 раза меньше, чем в 2018 г., когда было зарегистрировано 138 случаев ветряной оспой.

Заболевшие ветряной оспой дети проживали как в городской местности — 47,8% (221 случай), так и в районах Астраханской области — 52,2% (241 случай) (табл. 2).

Из приведенных в табл. 2 данных следует, что наибольшее число случаев ветряной оспы зарегистрировано у детей, проживавших в Ахтубинском и Володарском районах, — 16,2% (39 случаев) и 18,3% (44 случая) соответственно. В остальных районах Астраханской области ветряная оспа регистрировалась у детей с меньшей частотой. В редких случаях — 0,8% (всего в двух) ветряная оспа была обнаружена у детей, проживавших в Лиманском районе, в 2019 и 2020 гг.

Ветряная оспа в Астрахани представлена заболеваемостью во всех четырех городских районах, но чаще всего она выявлялась у детей, проживавших в Кировском районе, — 29,0% (64 случая). В остальных городских районах структура заболеваемости детей ветряной оспой практически одинаковая: Советский район — 21,3% (47 случаев), Ленинский — 24,0% (53 случая), Трусовский — 25,8% (57 случаев).

Второе место по детским инфекциям у младенцев занимает коклюш, на долю которого пришлось 14,4% (89 случаев). Случаи коклюша отмечались у проживавших как в городской черте, так и в сельских районах Астраханской области, преобладая у городских жителей — 56,2% (50 случаев), в том числе по Ленинскому району — 24,0% (12 случаев), Кировскому — 30,0% (15 случаев), Советскому — 34,0% (17 случаев) и Трусовскому — 12,0% (6 случаев).

Рассматривая структуру заболеваемости по районам Астраханской области, можно отметить, что не в каждом из них у детей отмечались случаи коклюша. Так, максимальное число случаев данной инфекции было зарегистрировано в Приволжском районе — 43,3% (13 случаев). Почти в два раза меньше заболевших коклюшем было в Наримановском районе — 20,0% (6 случаев). В редких и единичных случаях коклюш обнаруживался у детей, проживавших в следующих районах: Володарском — 10,0% (3 человека: в 2018 г. — 2 человека и в 2019 г. — 1 человек), Енотаевском — 6,7% (2 человека: по одному случаю в 2018 и 2019 гг.), Икрянинском — 6,7% (2 человека, оба случая в 2019 г.), Камызякском — 6,7% (2 человека в 2019 г.), Лиманском —

3,3% (1 человек в 2018 г.) и Черноморском — 3,3% (1 человек в 2018 г.).

Третье место в структуре заболеваемости детскими инфекциями в возрасте до 1 года приходится на корь — 10,4% (64 случая). Как и в предыдущих случаях, корь регистрировалась у детей, проживавших в городе и области, причем заболеваемость городских детей почти в 2,5 раза превышает таковую в районах области, составляя 70,3% (45 человек). Случаи кори регистрировались во всех городских районах, в том числе в Ленинском — 26,7% (12 человек), Кировском — 33,3% (15 человек), Советском — 22,2% (10 человек) и Трусовском — 17,8% (8 человек).

Заболеваемость корью по районам Астраханской области составила 29,7% (19 человек). Случаи кори регистрировались только в пяти из 12 районов, наиболее часто — в Наримановском и Приволжском — по 36,8% (по 7 человек), причем в Наримановском районе в 2019 г. было 6 случаев кори, в 2020 г. — 1 случай, а в Приволжском районе все случаи кори были зарегистрированы в 2019 г.

В редких и единичных случаях корь регистрировалась в Камызякском и Красноярском районах — по 10,5% (по 2 человека в 2019 г.) и в Лиманском — 5,3% (1 человек в 2019 г.).

Доля заражения детей скарлатиной составила 0,3% (2 человека). Данные случаи были зафиксированы в Володарском и Приволжском районах — по 1 человеку в 2018 и 2020 гг. соответственно. Жалобы пациентов с инфекционными заболеваниями представлены в табл. 3.

В большинстве случаев у маленьких пациентов отмечались такие симптомы, как лихорадка выше 38,0 °C — 85,9% (530 детей), синдром экзантемы — 85,6% (528). Отмечались также катаральные проявления со стороны верхних дыхательных путей — 13,4% (101 человек), поражение нижних дыхательных путей — 18,2% (112 человек), конъюнктивит — 9,7% (60 человек), рвота — 15,7% (97 человек) и региональная лимфаденопатия — 13,8% (85 человек). В редких случаях встречались поражение центральной нервной системы в виде энцефалита — 0,5% (3 человека) и ангина — 0,3% (2 человека).

Так, при коклюше у всех пациентов отмечалось поражение нижних дыхательных путей, проявлявшееся кашлем, — 100%. Кроме того, у детей отмечались рвота и диарея — 51,7%

Таблица 3. Основные жалобы детей с инфекционной патологией [таблица составлена авторами] / The main complaints of children with an infectious pathology [table compiled by the authors]

Симптомы и жалобы	Количество детей (чел.)				Всего
	Коклюш	Скарлатина	Ветряная оспа	Корь	
Лихорадка (значения выше 38,0 °C)	7	2	459	62	530
Катаральные проявления со стороны верхних дыхательных путей	13	0	29	59	101
Поражение нижних дыхательных путей	89	0	4	19	112
Вовлечение центральной нервной системы (энцефалит)	0	0	3	0	3
Синдром экзантемы	0	2	462	64	528
Поражение глаз (конъюнктивит, склерит)	11	0	2	47	60
Диспепсические нарушения (рвота, диарея)	46	0	44	7	97
Ангина	0	2	0	0	2
Регионарная лимфаденопатия	0	1	73	11	85
Всего	89	2	462	64	617

(46 человек), катаральные поражения верхних дыхательных путей — 14,6% (13 человек), конъюнктивит — 12,4% (11 человек). Лихорадка присутствовала в 7,9% случаев (7 человек).

При скарлатине у всех детей отмечались повышение температуры, синдром экзантемы, ангина и регионарная лимфаденопатия. После установления окончательного диагноза всем заболевшим детям назначалось медикаментозное лечение. Так, больные корью получали Виферон в виде суппозиторий (по 1 суппозиторию 2 раза в день в течение 5 дней) и Энтерферон (по 1 капсуле 5 раз в день в течение 5 дней). При коклюше назначались азитромицин и цефтриаксон. Так, азитромицин назначался в первые сутки заболевания в дозировке 10 мг/кг, затем в последующие 4 дня — по 5 мг/кг один раз в сутки. Цефтриаксон дети получали в зависимости от тяжести состояния по 20–80 мг/кг 2 раза в сутки. При ветряной оспе назначался бриллиантовый зеленый наружно, а внутрь — ацикловир по 10–20 мг/кг 4 раза в сутки в течение 5 дней. При скарлатине всем заболевшим детям назначалось полоскание горла асептическим водным раствором нитрофура 0,02% (1:5000) не менее трех раз в день. Для купирования гипертермического синдрома при температуре свыше 38,5 °C назначался парацетамол (10–15 мг/кг) с интервалом не менее 4 часов, не более трех дней перорально или *per rectum* либо ибупрофен (5–10 мг/кг) не более трех раз в сутки через рот.

ВЫВОДЫ

1. Инфекционная заболеваемость детей в Астраханской области в последние годы остается весьма напряженной.

2. Основными детскими инфекциями на первом году жизни являются ветряная оспа, скарлатина, корь и коклюш.

3. География заболеваемости детей первого года жизни охватывает как районы Астраханской области, так и непосредственно городскую черту.

4. Основным симптомом у всех детей была лихорадка выше 38,0 °C; остальные симптомы были идентичны описанным в отечественной и мировой литературе. **ЛВ**

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Литература/References

1. Крамарев С. А., Выговская О. В., Шпак И. В., Воронов А. А., Дорошенко В. О., Весна В. Н., Мельников О. Ф. Состояние некоторых цитокинов при кори у детей. Актуальная инфектология. 2019; 7-4: 196–203.
Kramarev S. A., Vygovskaya O. V., Shpak I. V., Voronov A. A., Doroshenko V. O., Vesna V. N., Melnikov O. F. The state of some cytokines in measles in children. Aktualnaya infektologiya. 2019; 7-4: 196–203. (In Russ.)
2. Кучеренко Н. П., Голосной Э. В., Бобровицкая А. И., Коваленко Т. И., Гончарова Л. А., Медведева В. В., Шовкун Н. П., Легкая В. А. Современные аспекты клиники, диагностики и лечения кори у детей. Вестник гигиены и эпидемиологии. 2019; 23-3: 251–253.
Kucherenko N. P., Golosnoy E. V., Bobrovitskaya A. I., Kovalenko T. I., Goncharova L. A., Medvedeva V. V., Shovkun N. P., Lung V. A. Modern aspects

of the clinic, diagnosis and treatment of measles in children. Vestnik gigieny i epidemiologii. 2019; 23-3: 251–253. (In Russ.)

3. Кимирилова О. Г., Харченко Г. А. Клинико-эпидемиологическая характеристика кори у детей в Астраханской области. Лечащий Врач. 2020; 4: 32.
Kimirilova O. G., Kharchenko G. A. Clinical and epidemiological characteristics of measles in children in the Astrakhan region. Lechaschi Vrach. 2020; 4: 32. (In Russ.)
4. Савенкова М. С. Корь (Morbilli) у детей: состояние проблемы на сегодняшний день. Quantum Satis. 2019; 2-1: 6–9.
Savenkova M. S. Measles (Morbilli) in children: the current state of the problem. Quantum Satis. 2019; 2-1: 6–9. (In Russ.)
5. Харченко Г. А., Кимирилова О. Г. Клинико-эпидемиологические особенности кори у детей Астраханской области. Детские инфекции. 2019; 18-3(68): 31–36.
Kharchenko G. A., Kimirilova O. G. Clinical and epidemiological features of measles in children of the Astrakhan region. Detskie infektsii. 2019; 18-3 (68): 31–36. (In Russ.)
6. Четцова С. В., Халупко Е. А., Кадырова Р. М., Джолбунова З. К., Чыныева Д. К., Кулуева М. О. Корь и энтеровирусная экзантема у детей, проблемы дифференциальной диагностики на современном этапе. Вестник Кыргызской государственной медицинской академии имени И. К. Ахунбаева. 2023; 4: 162–168.
Chechetova S. V., Khalupko E. A., Kadyrova R. M., Dzholbunova Z. K., Chynnyeva D. K., Kuluyeva M. O. Measles and enterovirus exanthema in children, problems of differential diagnosis at the present stage. Vestnik Kyrgyzskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii imeni I. K. Akhunbaeva. 2023; 4: 162–168. (In Russ.)
7. Молочкова О. В., Ковалев О. Б., Косырева М. А., Ильина Н. О., Шамшева О. В., Гетманова Е. Н., Егорова Н. Ю., Корсунский А. А., Галеева Е. В., Гужавина А. А. Характеристика кори у детей в период подъема заболеваемости в 2019 году. Детские инфекции. 2022; 21-4 (81): 27–31.
Molochkova O. V., Kovalev O. B., Kosyreva M. A., Ilyina N. O., Shamsheva O. V., Getmanova E. N., Egorova N. Yu., Korsunsky A. A., Galeeva E. V., Guzhavina A. A. Characteristics of measles in children during the rise in morbidity in 2019. Detskie infektsii. 2022; 21-4 (81): 27–31. (In Russ.)
8. Галькевич Н. В., Прохорова П. И., Демьяненко Д. И. Коклюш у детей первого года жизни: почему блеют дети? В сборнике: Молодежь — практическому здравоохранению. Материалы XII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых-медиков. 2018: 228–231.
Galkevich N. V., Prokhorova P. I., Demyanenko D. I. Whooping cough in children of the first year of life: why do children bleat? In the collection: Youth — practical health care. Materialy XII Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii studentov i molodykh uchenykh-medikov. 2018: 228–231. (In Russ.)
9. Пушкарева А. С., Овчинникова Ю. А. Коклюш у детей: эпидемиологические особенности. Forcipe. 2019; 2-S1: 453–454.
Pushkareva A. S., Ovchinnikova Yu. A. Whooping cough in children: epidemiological features. Forcipe. 2019; 2-S1: 453–454. (In Russ.)
10. Овчинникова Ю. А., Пушкарева А. С. Клинические особенности коклюша у детей. Forcipe. 2019; 2-S1: 451.
Ovchinnikova Yu. A., Pushkareva A. S. Clinical features of whooping cough in children. Forcipe. 2019; 2-S1: 451. (In Russ.)

11. Крамарь Л. В., Карпухина О. А., Ларина Т. Ю. Коклюш и возможности его профилактики у детей и взрослых. Лекарственный вестник. 2023; 24-2 (90): 37-42.
Kramar L. V., Karpukhina O. A., Larina T. Y. Whooping cough and the possibilities of its prevention in children and adults. *Lekarstvennyi vestnik.* 2023; 24-2 (90): 37-42. (In Russ.)
12. Коровина А. В. Коклюш у детей в современной амбулаторно-поликлинической практике. Forcipe. 2019; 2-S1: 445.
Korovina A. V. Whooping cough in children in modern outpatient practice. *Forcipe.* 2019; 2-S1: 445. (In Russ.)
13. Бабаченко И. В., Нестерова Ю. В. Коклюш у детей и взрослых в семейных очагах. Поликлиника. 2023; 5: 67-71.
Babachenko I. V., Nesterova Yu. V. Whooping cough in children and adults in family homes. *Poliklinika.* 2023; 5: 67-71. (In Russ.)
14. Самандарова Н. Э., Ибрагимова Р. К. Симптомы и лечения скарлатины у детей. В сборнике: Фундаментальные основы инновационного развития науки и образования. Сборник статей III Международной научно-практической конференции. 2019: 173-174.
Samandarova N. E., Ibragimova R. K. Symptoms and treatment of scarlet fever in children. In the collection: The fundamental foundations of innovative development of science and education. *Sbornik statei III Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii.* 2019: 173-174.
15. Жолдошбекова Ж. Ж., Шайымбетов А. Т. Скарлатина у детей на современном этапе. Вестник Кыргызской государственной медицинской академии имени И. К. Ахунбаева. 2017; 1: 161-164.
Zholdoshebekova Zh. Zh., Shayymbetov A. T. Scarlet fever in children at the present stage. *Vestnik Kyrgyzskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii imeni I. K. Akhunbaeva.* 2017; 1: 161-164. (In Russ.)
16. Гашина Е. А., Жойдик С. Н., Голованова Н. В. особенности течения скарлатины у детей и опыт применения метода экспресс-диагностики стрептатест. Вестник СурГУ. Медицина. 2020; 4 (46): 46-50.
Gashina E. A., Joydik S. N., Golovanova N. V. features of the course of scarlet fever in children and the experience of using the streptatest express diagnostic method. *Vestnik SurGU. Medicine.* 2020; 4 (46): 46-50. (In Russ.)
17. Ходжаева Н. М., Бобоева З. Р., Фузайлова М. С. Клинико-иммунологическая эффективность использования препарата из группы мурамилдипептидного ряда в терапии скарлатины у детей. Здравоохранение Таджикистана. 2020; 3: 63-68.
Khodjaeva N. M., Boboeva Z. R., Fuzailova M. S. Clinical and immunological efficacy of using a drug from the muramyldipeptide group in the treatment of scarlet fever in children. *Zdravookhranenie Tadjikistana.* 2020; 3: 63-68. (In Russ.)
18. Низамова С. А., Таджиев Б. М. Клиническая картина детской скарлатины в Узбекистане. Бактериология. 2022; 7-2: 47-49.
Nizamova S. A., Tajiev B. M. Clinical picture of childhood scarlet fever in Uzbekistan. *Bakteriologiya.* 2022; 7-2: 47-49. (In Russ.)
19. Скрипченко Е. Ю., Иванова Г. П., Скрипченко Н. В., Вильниц А. А., Пульман Н. Ф., Горелик Е. Ю., Астапова А. В., Фридман И. В. Современный взгляд на особенности течения ветряной оспы у детей и возможности специфической профилактики. Практическая медицина. 2021; 19-2: 8-13.
Skrichenko E. Yu., Ivanova G. P., Skripchenko N. V., Vilnits A. A., Pullman N. F., Gorelik E. Yu., Astapova A. V., Fridman I. V. A modern view on the features of the course of chickenpox in children and the possibilities of specific prevention. *Prakticheskaya meditsina.* 2021; 19-2: 8-13. (In Russ.)
20. Мазанкова Л. Н., Самитова Э. Р., Горбунов С. Г., Зыков В. П., Османов И. М., Никитин В. В., Ермакова М. Н. Клинические варианты осложнений ветряной оспы у детей. Практика педиатра. 2019; 3: 13-16.
Mazankova L. N., Samitova E. R., Gorbunov S. G., Zykov V. P., Osmanov I. M., Nikitin V. V., Ermakova M. N. Clinical variants of complications of chickenpox in children. *Praktika pediatra.* 2019; 3: 13-16. (In Russ.)
21. Передельская Е. А., Сафьянова Т. В., Дручанов М. М. Клинико-эпидемиологическая характеристика ветряной оспы у детей 0-17 лет в городе Барнауле. Журнал инфектологии. 2021; 13-1: 66-70.
Peredelskaya E. A., Safyanova T. V., Druchanov M. M. Clinical and epidemiological characteristics of chickenpox in children aged 0-17 years in Barnaul. *Zhurnal infektologii.* 2021; 13-1: 66-70. (In Russ.)
22. Рудакова А. В., Харит С. М., Бабаченко И. В., Коновалова Л. Н., Рычкова С. В., Усков А. Н., Лобзин Ю. В. Эффективность затрат на вакцинацию детей против ветряной оспы в Российской Федерации. Журнал инфектологии. 2021; 13-3: 114-119.
Rudakova A. V., Harit S. M., Babachenko I. V., Konovalova L. N., Rychkova S. V., Uskov A. N., Lobzin Yu. V. Cost effectiveness of vaccination of children against chickenpox in the Russian Federation. *Zhurnal infektologii.* 2021; 13-3: 114-119. (In Russ.)

Сведения об авторах:

Ларина Нонна Сергеевна, инфекционист, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Астраханской области «Областная инфекционная клиническая больница имени А. М. Ничоги»; Россия, 414056, Астрахань, Началовское шоссе, 7; nonna11-10@mail.ru

Аракельян Рудольф Сергеевич, к.м.н., паразитолог высшей квалификационной категории, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121; rudolf_astrakhan@rambler.ru

Information about the authors:

Nonna S. Larina, infectious disease specialist, State Budgetary Healthcare Institution of the Astrakhan region Regional Infectious Clinical Hospital named after A. M. Nichoga; 7 Nachalovskoe shosse, Astrakhan, 414056, Russia; nonna11-10@mail.ru











Rudolf S. Arakelyan, Cand. of Sci. (Med.), parasitologist of the highest qualification category, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 121 Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russia; rudolf_astrakhan@rambler.ru

Поступила/Received 10.04.2024

Поступила после рецензирования/Revised 16.05.2024

Принята в печать/Accepted 18.05.2024

КАЛЕНДАРЬ ЗНАЧИМЫХ МЕРОПРИЯТИЙ

Название мероприятия	Дата проведения / Формат	Место проведения	Ссылка на мероприятие
II Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «ОГНИ СТОЛИЦЫ. Современные возможности нефрологии 2024»	6 сентября Очный	г. Москва, пр-т Академика Сахарова, 12, Аналитический центр при Правительстве РФ	 https://tvmedexpert.ru/events/ogni-stolitsy-sovremennye-vozmozhnosti-nefrologii-2024
XXIV Конгресс Российского общества урологов	14 сентября Очный	г. Екатеринбург, ЭКСПО-бульвар, д. 2	 https://congress-rou.ru
VII междисциплинарная научная конференция «Современные тренды развития гастроэнтерологии: новые клинические решения и рекомендации»	18 сентября Очный	г. Москва, пр-т Академика Сахарова, 12, Аналитический центр при Правительстве РФ	 https://umedp.ru/conference/vii_mnk_sovremennye_trendy_razvitiya_gastroenterologii.html
IV Всероссийская научно-практическая конференция «Скелетно-мышечная боль при ревматических заболеваниях»	19-21 сентября Очный	г. Москва, отель Holiday Inn Сокольники, ул. Русаковская, дом 24	 https://rheumatolog.su
XXVI Всероссийский конгресс с международным участием «Давиденковские чтения»	19-20 сентября Очный + онлайн	г. Санкт-Петербург, Отель «Airportcity Plaza», ул. Стартовая, д. 6А	 https://davidenkov.congress-ph.online
VII Международный Реабилитационный Форум	26 сентября Очный	г. Санкт-Петербург, отель «Санкт-Петербург», Пироговская наб., 5/2	 https://reabin.congress-ph.online
Российский Национальный конгресс кардиологов	28 сентября Очный	Санкт-Петербург, Петербургское шоссе, д. 64, Конгрессно-выставочный центр «ЭКСПОФОРУМ»	 https://www.scardio.ru
Конгресс «Азбука рубцов от А до Я»	1 октября Очный	Москва, ул. Покровка, 47	 https://азбука-рубцов.рф
Научно-практическая конференция с международным участием XVIII «Санкт-Петербургские дерматологические чтения»	24-25 октября Очный	г. Санкт-Петербург, Отель «Airportcity Plaza», ул. Стартовая, д. 6А	 https://dermatology.congress-ph.online/
XVIII Международный конгресс ISSAM 2024	29 ноября – 1 декабря Очный	г. Красноярск, Конгресс-холл Сибирского федерального университета, Свободный просп., 82, стр. 9	 https://info.ddoctors.ru/issam