

## ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ ПРИ КОРИ

М.А. Сайфуллин<sup>1,2</sup>, Н.Н. Зверева<sup>1</sup>, Е.А. Нурмухаметова<sup>3</sup>, Н.П. Блохина<sup>3</sup>, Е.Ю. Пылаева<sup>1</sup>, К.С. Коняев<sup>1</sup>, О.В. Шамшева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

<sup>2</sup>Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия

<sup>3</sup>Инфекционная клиническая больница № 1, Москва, Россия

### Liver damage with measles

M.A. Sayfullin<sup>1,2</sup>, N.N. Zvereva<sup>1</sup>, E.A. Nurmuhametova<sup>3</sup>, N.P. Blohina<sup>3</sup>, E.Yu. Pylaeva<sup>1</sup>, K.S. Konyaev<sup>1</sup>, O.V. Shamsheva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Scientific Research Centre of Epidemiology and Microbiology named after honorary academician N.F. Gamaleya, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Infectious Clinical Hospital № 1, Moscow, Russia

### Резюме

*Цель:* определение частоты развития гепатита при кори, специфичности данных изменений, определение групп риска, оценка динамики развития гиперферментемии в различных стадиях заболевания.

*Материалы и методы:* ретроспективное когортное исследование медицинских карт пациентов, госпитализированных с диагнозом «Корь» (n=101), с разбивкой на 4 группы: дети (n=23), мужчины (n=32), женщины (n=24) и беременные (n=22). В качестве группы сравнения взяты больные с лабораторно подтвержденным гриппом (n=61). Проведен анализ частоты выявления изменений в биохимических показателях, средних величин, стандартной ошибки и доверительных интервалов.

*Результаты:* повышение АЛТ у больных корью наблюдалось у 56 (55,4%), выше 5 норм – у 15 человек (14,8%), повышение АСТ выявлено у 80 (79,2%) больных, выше 5 норм – у 10 (9,9%). Данные изменения специфичны для кори, что было установлено при сравнении показателей больных корью и гриппом. Наибольшая частота и выраженность наблюдаемых изменений отмечалась у мужчин. Определение концентрации билирубина было проведено у 95 больных. Повышение общего билирубина выше 20 мкмоль/л отмечалось у 10 (10,5%), прямого выше 5 мкмоль/л – у 13 (13,6%) пациентов.

*Заключение:* учитывая частоту встречаемости выявленных изменений, целесообразно проводить биохимический анализ крови больным корью. Лечебная тактика должна определяться с учетом возможного развития гепатита при кори.

**Ключевые слова:** корь, печень, АЛТ, АСТ, гепатит, билирубин.

### Введение

Корь – острое вирусное заболевание с аэрогенным механизмом передачи, вызываемое одноименным вирусом. Индекс контагиозности кори составляет более 95%. Вирус кори относится к се-

### Abstract

*Objective:* to determine the incidence of liver damage with measles, the specificity of these changes, to identify risk groups, to assess the dynamics of the development of hyperfermentemia in various stages of the disease.

*Materials and methods:* a retrospective cohort study of medical records of patients hospitalized with measles (n = 101), divided into 4 groups: children (n = 23), men (n = 32), women (n = 24) and pregnant women (n = 22). Patients with laboratory-confirmed influenza (n = 61) were taken as a comparison group. The analysis of the frequency of detecting changes in biochemical parameters, average values, standard error and confidence intervals.

*Results:* An increase in ALT in measles patients was observed in 56 (55.4%), above 5 norms – in 15 patients (14.8%), an increase in AST was detected in 80 (79.2%) patients, above 5 norms – in 10 (9.9%). These changes are specific for measles, which was established by comparing the indicators of patients with measles and influenza. The greatest frequency and severity of the observed changes was observed in men. Determination of bilirubin concentration was carried out in 95 patients. An increase in total bilirubin above 20  $\mu\text{mol} / \text{L}$  was observed in 10 (10.5%), direct above 5  $\mu\text{mol} / \text{L}$  – in 13 (13.6%) patients.

*Conclusion:* given the frequency of occurrence of the identified changes, it is advisable to conduct a biochemical blood test for measles patients. Therapeutic tactics should be determined taking into account the possible development of hepatitis with measles.

**Key words:** measles, liver, ALT, AST, hepatitis, bilirubin.

мейству парамиксовирусов, представляет собой округлый вирион, покрытый липопротеиновым суперкапсидом и содержащий негативную нефрагментированную РНК. Корь в типичной манифестной форме характеризуется совокупностью

следующих клинических проявлений: кашель и/или насморк, конъюнктивит; общая интоксикация, температура 38°C и выше; поэтапное высыпание пятнисто-папулезной сливной сыпи с 4–5-го дня болезни и пигментация [1].

Созданная в 1960-х гг. вакцина сохраняет высокую эффективность до настоящего времени. Склонность вируса сохранять неизменность антигенной структуры при лабильности других биологических характеристик является важным качеством, используемым в создании аттенуированных вакцинных штаммов [8]. Наличие коревой вакцины позволяет считать корь управляемой инфекцией, что подтверждается снижением заболеваемости на территории всех стран после введения вакцинации в национальные календари профилактических прививок в 1980-х гг. [1, 4, 7, 8].

Тем не менее, за последние 10 лет заболеваемость корью увеличилась во всем мире, в том числе и на территории Российской Федерации. Повышение заболеваемости связывают как с недостаточным охватом вакцинацией различных групп населения, так и с утратой адаптивного иммунитета после однократной вакцинации, проводимой, как правило, в раннем детстве [4, 7, 8]. В России заболеваемость корью растет начиная с 2017 г., когда показатель заболеваемости составил 0,49; в 2018 г. — 1,73, в 2019 г. — 3,05 на 100 тыс. населения [2, 3].

Несмотря на преимущественное поражение респираторного тракта, корь признана системной инфекцией, потенциально способной поражать практически все органы и системы. Коревая пневмония и менингоэнцефалит общеизвестны и изучаются в курсе инфекционных болезней в медицинских вузах. Описаны поражение почек [13], нарушение зрения [10], развитие ревматоидного артрита [12]. Вовлечение в патологический процесс печени при кори впервые подробно описано в конце XX в. [9–11]. Практически во всех доступных источниках литературы указывается на развитие гиперферментемии, чаще у взрослых молодых людей. Наиболее объемным исследованием была работа Giladi et al., в которой в исследование был включен 291 больной, однако в спектре биохимических параметров были исследованы АСТ, АЛТ, билирубин и не исследовалась АЛТ [10]. В 2007 г. был описан фульминантный гепатит, развившийся на фоне кори у 18-месячного ребенка и приведший к экстренной трансплантации печени [5].

Поражение печени отмечено в российских публикациях. По данным Е.В. Эсауленко и др. у 44,4% больных корью отмечалось увеличение размеров печени на 1–2 см и гиперферментемия с повышением АЛТ до 183 МЕ/л, АСТ до 130 МЕ/л, при нормальных показателях билирубина [7]. О.А. Голубовская и др. показали, что одной из особенно-

стей клинического течения кори у взрослых в настоящий эпидемический подъем заболеваемости явилось более частое, по сравнению с детьми, вовлечение в патологический процесс печени с повышением уровня активности АЛТ у 58,3% против 16,8% в 2006 г. [6].

**Цель исследования** — определение связи гиперферментемии с коревой инфекцией.

#### **Задачи исследования:**

1. Установить частоту повышения активности трансаминаз и концентрации билирубина при кори и специфичность данных изменений.
2. Определить группы риска развития поражения печени при кори.
3. Выявить динамику уровня гиперферментемии в различных стадиях заболевания.

#### **Материалы и методы**

Проведен ретроспективный когортный анализ медицинских карт пациентов, госпитализированных в боксированное отделение Инфекционной клинической больницы (ИКБ) № 1 г. Москвы за период с 2010 по 2019 г. Критерием включения был лабораторно подтвержденный диагноз «Корь». Верификация заболевания проводилась обнаружением специфических IgM в сыворотке крови, взятой не ранее 5-го дня от момента появления экзантемы. Исследование на коревые антитела проводилось в региональной референс-лаборатории на базе Центра гигиены и эпидемиологии г. Москвы. Критерием исключения служило наличие подтвержденных хронических заболеваний печени. Из 7658 карт пациентов, госпитализированных в боксированное отделение ИКБ № 1 в 2010–2019 гг. отобрана 151 (1,9%) карта пациентов с установленным диагнозом «Корь». Один пациент был исключен из исследования в связи с установленным ранее циррозом печени.

Из оставшихся 150 карт была отобрана 101 карта (67,3%) с наличием биохимического исследования крови. Также установлено, что у 26 (17,3%) больных исследование проводилось 2 раза, и у 3 (2%) пациентов — 3-кратно. Биохимические исследования проводились у 78 (79,5%) из 98 взрослых у 23 (44,2%) из 52 детей ( $p < 0,05$ ). С целью выявления групп с наибольшим риском развития поражения печени показатели взрослых оценивались с учетом гендерных различий, а также была отдельно выделена группа беременных женщин.

Для оценки независимых влияющих факторов дополнительно была проведена сравнительная оценка показателей больных корью с аналогичными показателями больных с диагнозом гриппа, подтвержденным обнаружением РНК вируса гриппа в носоглоточных смывах методом ПЦР (грипп А —

52 больных, грипп В – 9). Группы были сопоставлены по возрастному и гендерному составу (табл. 1).

Сравнение проводилось по биохимическим показателям (АЛТ, АСТ, билирубин).

В качестве статистических методов использовались определение среднего арифметического, его стандартной ошибки и доверительных интервалов. Непараметрические критерии оценивались с использованием четырехпольных таблиц (метод  $\chi^2$ ). Для сравнения двух независимых выборок по уровню количественного признака использовался критерий Манна – Уитни. Для оценки значимости различий в нескольких (четырёх) выборках использовался тест Краскела – Уоллиса. Статистически значимым считался результат, р-значение которого было менее 0,05. Статистическая обработка проводилась с использованием базы данных пациентов, сконструированной авторским коллективом на платформе MS Access, программ MS Excel, IBM SPSS Statistics 23.

### Результаты и обсуждение

Повышение активности АЛТ у больных корью наблюдалось в 56 случаях (55,4%, ДИ = 45,5 – 64,4%). Повышение более 5 норм было отмечено у 15 человек (14,8%), с максимальным показателем 1072 МЕ/л. Повышение АСТ в той же группе наблюдалось у 79 больных (78,2%, ДИ 70,3 – 86,1%). Повышение АСТ выше 5 норм было зарегистрировано только у 10 (9,9%) человек, максимально –

641 МЕ/л. При сравнении уровня ферментемии у больных корью с контрольной группой установлено, что повышение АЛТ отмечалось у 10 (16,4%, ДИ 7,3 – 26,4%) больных гриппом, максимальное значение АЛТ было 336 МЕ/л. Уровень АСТ у больных гриппом был повышен у 18 (29,5%, ДИ 19,6 – 43,5%), максимально 299 МЕ/л. По уровню ферментемии в группах наблюдались значимые статистические различия (табл. 2, 3).

Определение концентрации билирубина было проведено у 95 из 101 больных корью и у 59 из 61 больных гриппом. Повышение уровня общего билирубина 21 – 76 мкмоль/л было установлено у 10 (10,5%) больных корью и у 1 – гриппом. При статистической оценке критерием  $\chi^2$  установлена слабая статистическая значимость частоты различий ( $p = 0,04$ ), а при сравнении концентрации общего билирубина значимых различий выявлено не было. Повышение прямого билирубина 6 – 49 мкмоль/л было выявлено у 13 (13,6%) больных корью, среди больных гриппом повышения прямого билирубина выявлено не было.

У 8 пациентов повышение билирубина происходило на фоне более чем 5-кратного повышения активности трансаминаз. У 2 больных корью повышение билирубина за счет непрямой фракции отмечалось на фоне нормальной активности АЛТ и было расценено как не связанное с функцией печени (табл. 4).

Таблица 1

### Сравнительная характеристика больных корью и гриппом, включенных в исследование

Категории	Корь (n = 101)		Грипп (n = 61)		Всего
	Всего	Отн.	Всего	Отн.	
Дети до 18 лет	23	22,8%	14	23,0%	37
Мужчины	32	31,7%	19	31,1%	51
Женщины	24	23,7%	15	24,6%	39
Беременные женщины	22	21,8%	13	21,3%	35
Средний возраст, лет	27,9±1,4		27,5±2,2		

Таблица 2

### Сравнение частоты гиперферментемии у больных корью и гриппом

Показатель ферментемии	Корь (n = 101)		Грипп (n = 61)		p	
	АЛТ	АСТ	АЛТ	АСТ	АЛТ	АСТ
Норма	45 (44,6%)	22 (21,8%)	51 (83,6%)	43 (70,5%)	<0,001	<0,001
1 – 2 нормы	25 (24,8%)	48 (47,5%)	9 (14,8%)	16 (26,2%)	>0,05	<0,05
2 – 5 норм	16 (16,8%)	22 (21,8%)	0	1 (1,6%)	–	<0,001
5 – 10 норм	10 (9,9%)	6 (5,94%)	1 (1,6%)	1 (1,6%)	<0,05	>0,05
Более 10 норм	5 (4,9%)	4 (3,9%)	0	0	–	–

Таблица 3

## Сравнение показателей АЛТ, АСТ и билирубина у больных корью и гриппом

Показатель	Корь (n = 101)	Грипп (n = 61)	p
АЛТ, МЕ/л	107,9±16,3 (ДИ 77,7 – 145,2)	29,7±5,4 (ДИ 22,1 – 42,1)	<0,001
АСТ, МЕ/л	96,3±10,5 (ДИ 77,3 – 119,7)	39,0±5,0 (ДИ 32,3 – 51,8)	<0,001
Билирубин общий, мкмоль/л	12,3±1,4 (ДИ 9,7 – 15,4)	8,9±0,5 (ДИ 7,9 – 9,9)	0,453
Билирубин прямой, мкмоль/л	4,4±0,9 (ДИ 2,8 – 6,4)	1,6±0,2 (ДИ 1,3 – 2,0)	<0,01

Таблица 4

## Показатели ферментемии у пациентов с повышением билирубина

№	Пол, возраст	АЛТ, МЕ/л	АСТ, МЕ/л	Коэффициент де Ритиса	Билирубин общий, мкмоль/л	Билирубин прямой, мкмоль/л
1.	М, 41	733	453	0,62	76	49
2.	М, 35	283	165	0,58	72	46
3.	М, 40	412	227	0,55	66	41
4.	М, 35	346	363	1,05	64	42
5.	Ж, 48	638	352	0,55	36	16
6.	М, 44	359	374	1,04	23	14
7.	М, 40	210	95	0,45	22	6
8.	М, 28	494	448	0,91	21	14
9.	Ж, 33	24	45	1,88	33	13
10.	М, 35	23	25	1,09	26	5

Показатели АЛТ в различных когортах больных распределились следующим образом (рис. 1): среди обследованных детей максимальное повышение АЛТ было 163 МЕ/л (4 нормы), у 19 детей (82,6%) показатели АЛТ были в пределах референсных значений. В группе беременных женщин максимальный показатель АЛТ был 207 МЕ/л,

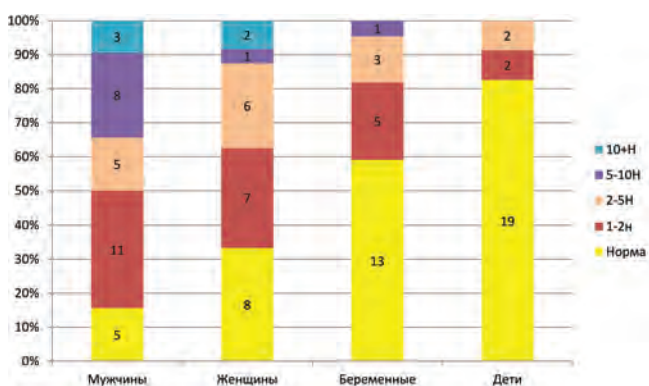


Рис. 1. Показатели АЛТ в различных когортах пациентов

у 13 (59,1%) показатели оставались нормальными. В группе женщин максимальный показатель АЛТ составил 638 МЕ/л, всего у 3 (12,5%) больных было более чем 5-кратное повышение АЛТ, нормальные показатели наблюдались у 8 (33,3%). В группе мужчин более чем 5-кратное повышение АЛТ было у 11 (34,4%), максимальное значение (при поступлении в стационар)<sup>1</sup> было 1072 МЕ/л, нормальные показатели наблюдались у 5 (15,6%) человек.

При оценке активности АСТ установлено: в группе детей максимальный показатель составил 161 МЕ/л. Нормальные показатели АСТ были у 5 (21,7%) пациентов с повышением АСТ в пределах 2 нормальных значений. В группе беременных женщин максимальный показатель составил 193 МЕ/л, а у 40,9% показатели АСТ оставались нормальными. Среди женщин более чем 5-кратное повышение АСТ было у 3 (12,5%), а среди мужчин – у 7 (21,9%). Но при этом в группе мужчин у 37,5% повышение АСТ было умеренным (2–5 норм). Также стоит отметить, что в группе детей и женщин наблюдалось значительное количество (65,2% и 71,4%) с незначительным (1–2 нормы) повышением АСТ. При сравнении различий

<sup>1</sup> В дальнейшем у данного пациента отмечалось повышение АЛТ до 1242, он будет приводиться в качестве клинического примера.

активности АЛТ и АСТ в различных когортах для ряда соотношений были установлены статистически значимые различия (рис. 2, табл. 5, 6). Анализ различий активности АЛТ и АСТ для 4 независимых выборок методом Краскелла – Уоллиса также показал значимость различий (для АЛТ  $p < 0,001$ , для АСТ  $p = 0,004$ ).

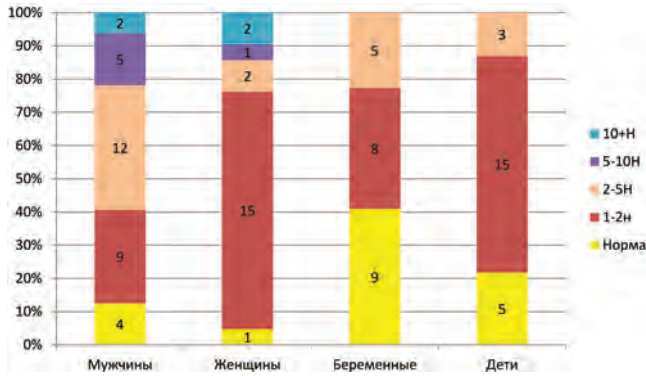


Рис. 2. Показатели уровня АСТ в различных когортах пациентов

При оценке показателей ферментемии в зависимости от дня заболевания установлено, что в первые 3 дня заболевания показатели трансаминаз остаются в пределах нормы или повышаются не более чем в 2 раза, при этом повышение АСТ наблюдается чаще, чем АЛТ. Наиболее выраженными изменения становятся с периода разгара (5 – 10-й дни болезни), достигая максимальных значений. Гиперферментемия у ряда больных сохранялась с повышением средних показателей в периоде ранней реконвалесценции, при общем улучшении самочувствия пациента (табл. 7, рис. 3, 4).

При сравнении показателей в четырех группах, ранжированных по дням заболеваний с помощью критерия Краскелла – Уоллиса, установлены статистически значимые различия (для АЛТ  $p = 0,012$ , для АСТ  $p = 0,001$ ).

Скрининговое обследование на вирусные гепатиты (определение анти-НСV и HBsAg в сыворотке крови) проводилось 37 (36,3%) больным, во всех случаях маркеры гепатитов были отрицательными.

Таблица 5

**Сравнение значимости различий показателей в различных когортах**

Показатель		Дети	Мужчины	Женщины	Беременные
АЛТ	Среднее	33,3±7,4	196,9±40,4	114±31,9	50,2±9,2
	Максимальный	163	1072	638	207
	Доверительный интервал	21,4 – 50,9	126,2 – 283,5	59,4 – 189,1	34,1 – 71,3
АСТ	Среднее	62,7±8,5	141,9±29,9	103,8±30,9	56,8±10
	Максимальный	161	662	448	193
	Доверительный интервал	50,7 – 78,5	98,7 – 194,8	60,1 – 154,7	40,3 – 76,7

Таблица 6

**Сравнение значимости различий активности трансаминаз между когортами**

Группа 1	Группа 2	Различия АЛТ	Различия АСТ
Дети	Мужчины	$p < 0,001$	$p = 0,01$
Дети	Женщины	$p < 0,001$	$p = 0,125$
Дети	Беременные	$p = 0,061$	$p = 0,224$
Мужчины	Женщины	$p = 0,138$	$p = 0,136$
Мужчины	Беременные	$p < 0,001$	$p = 0,002$
Женщины	Беременные	$p = 0,059$	$p = 0,04$

Таблица 7

**Средние показатели активности АЛТ и АСТ в различные сроки заболевания**

Дни болезни	Количество больных	АЛТ, МЕ/л	АСТ, МЕ/л
1 – 3	9	28,2±5,6 (ДИ 17,8 – 31,2)	37,4±6,8 (ДИ 25 – 51,7)
4 – 6	44	144,1±27,4 (ДИ 95,9 – 204,7)	126,5±19,3 (ДИ 93,6 – 170,3)
7 – 9	39	100,6±28,1 (ДИ 58,3 – 163,3)	86,6±15,5 (ДИ 63,3 – 122,7)
10 – 16	9	42,3±11,8 (ДИ 23 – 70,2)	49,4±7,3 (ДИ 37,5 – 66,5)

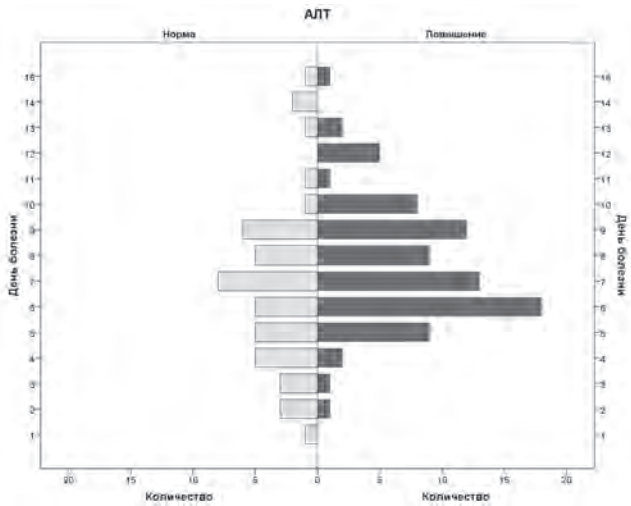


Рис. 3. Количество больных с нормальной и повышенной активностью АЛТ по дням заболевания

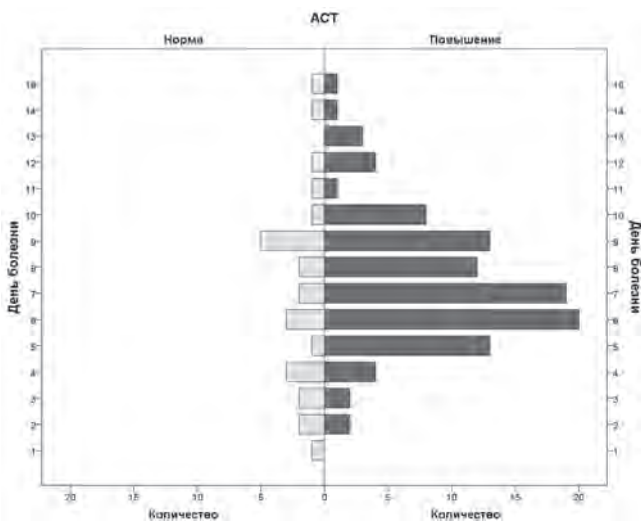


Рис. 4. Количество больных с нормальной и повышенной активностью АСТ по дням заболевания

ми. УЗИ-исследование органов брюшной полости было выполнено у 3 больных.

В качестве примера приводим клинический случай заболевания кори с поражением печени у мужчины.

#### Клинический случай

Мужчина 30 лет, заболел остро 4.08.2017 г. с повышения температуры до 38°C, головной боли. 6.08 осмотрен врачом, установлен диагноз «Ангина», принимал амоксициллин/клавуланат без эффекта. В течение всего времени продолжал лихорадить, ежедневно принимал парацетамол-содержащие препараты 3–4 раза в день. 9.08 (6-й день болезни) заметил сыпь на туловище, госпитализирован 10.08 (7-й день болезни) с жалобами на повышение температуры до 40°C, головную боль, боль в глазах, горле, кашель, сыпь на теле. Вредные привычки от-

рицает, аллергический анамнез не отягощен. Данные о вакцинации против кори не предоставлены.

При поступлении состояние средней тяжести. Температура 39°C. Менингеальной симптоматики нет. На коже лица, груди, спины, в меньшей степени на конечностях – обильная пятнисто-папулезная сыпь, на верхней части туловища – сливная. Слизистая щек гиперемирована, имеются мелкие белые высыпания. Миндалины увеличены до 2 степени, гиперемированы, налетов нет. Выраженный склерит. Носовое дыхание затруднено, слизистое скудное отделяемое. Кашель малопродуктивный, нечастый. В легких жесткое дыхание, проводится во все отделы, хрипов нет. Тоны сердца громкие, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются. Стул и диурез не нарушены.

Острое начало заболевания, наличие фебрильной лихорадки, катарального синдрома, склерита, кашля, экзантемы у пациента с неуточненным коревым анамнезом (отсутствие данных о вакцинации и ранее перенесенной кори) дали основание клинически диагностировать корь, в последующем подтвердить лабораторно (обнаружение IgM к вирусу кори от 14.08.17 г.). При обследовании в общем анализе крови наблюдались гемоглобин 184 г/л, тромбоцитопения до  $91 \times 10^9$ /л, лейкоциты  $5,2 \times 10^9$ /л, лимфопения  $0,68 \times 10^9$ /л. В биохимическом анализе крови от 11.08.2017 г. (8-й день болезни) – повышение АЛТ до 1072 МЕ/л (референсные значения 0–40), АСТ до 641 МЕ/л (0–40), ЩФ 298 МЕ/л (до 100), билирубин общий 17 мкмоль/л (прямой 7). В общем анализе мочи при поступлении отмечались транзиторная лейкоцитурия (50–55 в поле зрения), протеинурия, цилиндрурия. На рентгенограмме органов грудной клетки очаговых и инфильтративных теней не выявлено, легочный рисунок избыточен, насыщен мелкими сосудами и интерстициями в базальных отделах.

При обследовании маркеров вирусных гепатитов (HBsAg, анти-HCV, анти-HAV IgM) не обнаружено. В связи с повышением гематокрита проводилось внутривенное введение глюкозо-солевых растворов, изменения в анализе мочи стали причиной назначения антибактериальной терапии цефотаксимом 3 г/сут.

За время наблюдения отмечено постепенное улучшение самочувствия, температура нормализовалась, сыпь и катаральные явления угасли. К моменту выписки уровень тромбоцитов и лимфоцитов нормализовался, однако отмечалось нарастание активности АЛТ до 1242 МЕ/л, что, возможно, было связано с проводимым лечением. Пациент выписан по собственному желанию, с рекомендациями наблюдаться по месту жительства, придерживаться щадящей диеты, провести УЗИ брюшной полости и контрольное исследование трансаминаз.

## Обсуждение

За последнее десятилетие мы стали свидетелями роста заболеваемости корью. Корь чаще всего принято рассматривать как инфекцию прежде всего респираторную, а поражение других органов считается осложнением заболевания. Ряд зарубежных авторов предлагают считать поражение печени при кори не как осложнение, а как естественное течение заболевания [10]. По зарубежным данным, гепатит при кори развивается у 41–89% больных [9, 11], в российской литературе имеются упоминания о гиперферментемии, но системных исследований в доступной литературе найти не удалось.

Оценка охвата биохимическим обследованием больных корью, госпитализированных в стационар, показала, что у 50 (33,1%) из 151 пациента биохимическое исследование крови не проводилось. Исходя из минимального значения достоверного интервала повышения АЛТ (45%), выявленного в нашем исследовании, можно допустить, что как минимум у 22 из этих 50 пациентов было поражение печени, которое осталось недиагностированным. Таким образом, биохимическое исследование при кори должно проводиться рутинно, а в случае выявления отклонений – повторно. Учитывая динамику гиперферментемии, исследование трансаминаз целесообразно проводить не ранее 4-го дня заболевания, так как в дебюте показатели могут оказаться в пределах референсных значений и измениться только через несколько дней. Кроме того, пациентам с выявленной гиперферментемией показано дополнительное скрининговое исследование на вирусные гепатиты.

Для исключения неспецифических влияний на оцениваемые показатели проведено сравнение у пациентов с корью и гриппом активности АЛТ, АСТ и билирубина. Выбор нозологической формы для контрольной группы был обусловлен аэрогенным механизмом передачи обоих заболеваний и сопоставимыми показателями температуры тела в остром периоде, являющейся основной причиной приема НПВС, часто в комбинации с антибиотиками и противовирусными препаратами. Полученные данные активности трансаминаз в двух группах оказались различны с высокой статистической значимостью как по частоте выявленного признака, так и по средним показателям активности. При сравнении концентрации общего билирубина значимых различий не установлено, выявлена слабая статистическая значимость различий по частоте повышения его концентрации. Однако у больных корью выявлено значимое повышение концентрации прямого билирубина.

При оценке показателей трансаминаз в различных когортах больных удалось установить следующее: наиболее часто поражение печени встреча-

лось в группах мужчин и женщин, как по частоте обнаружения признака, так и по величине гиперферментемии. Между мужчинами и женщинами значимых различий в активности трансаминаз не определено, однако у мужчин отклонения наблюдались чаще, чем у женщин. Наименьшие показатели гиперферментемии были в группе детей и беременных. Учитывая, что и у тех, и у других практически нивелированы пищевые погрешности и прием алкоголя, можно предположить, что цитолиз при кори чаще развивается у пациентов с отягощенным анамнезом (наличие хронических заболеваний, прием лекарственных препаратов, злоупотребление алкоголем и т.п.). Эта гипотеза требует дополнительного исследования, в том числе и обязательного динамического определения других маркеров цитолиза. Таким образом, возраст старше 18 лет и мужской пол можно считать факторами риска развития коревого гепатита.

Принимая во внимание полученные результаты, для лечения больных корью необходимо рекомендовать ограничение назначения препаратов с гепатотоксическим эффектом, в том числе жаропонижающих препаратов. Пациентам, перенесшим корь, целесообразно рекомендовать диспансерное наблюдение в кабинете инфекционных заболеваний по месту жительства не менее 3 месяцев с соблюдением щадящей диеты, полным исключением алкоголя, контакта с гепатотоксичными веществами, а также контролем значимых биохимических показателей. Учитывая, что повреждение печени имеет острое течение, мы не видим необходимости в проведении дополнительной гепатопротекторной терапии ни в остром периоде кори, ни в периоде реконвалесценции.

Информирование о возможном негативном влиянии кори на печень можно использовать в качестве мотивирующего аргумента в пользу противокоревой вакцинации, своевременное проведение которой позволит предотвратить в том числе и развитие гепатита, ассоциированного с корью.

## Выводы

1. На основании данных исследований установлена прямая взаимосвязь заболевания корью с поражением печени: повышение АЛТ выявляется у 55,4% (ДИ 45,5–64,4%) пациентов с корью, из них более 5 норм – у 14,8% (ДИ 7,9–22,8%); повышение АСТ отмечается у 78,2% (ДИ 70,3–86,1%), из них выше 5 норм – у 9,9% (ДИ 5,0–15,8%). Повышение концентрации общего билирубина выявляется у 10,5% (ДИ 4,2–17,9%), при этом прямого билирубина – у 13,6% (ДИ 7,4–21,1%) больных. При сравнении с аналогичными показателями у больных гриппом установлены статистически значимые различия по АЛТ, АСТ и прямому билируину.

2. Поражение печени при кори развивается значительно чаще у взрослых, наиболее выражено у мужчин. Наличие беременности не является фактором риска развития гиперферментемии при кори.

3. Гиперферментемия наиболее выражена (АЛТ  $144,1 \pm 27,4$  МЕ/л, АСТ  $126,5 \pm 19,3$  МЕ/л) в разгаре заболевания (4–6-й день болезни), однако может сохраняться в периоде реконвалесценции, что требует диспансерного наблюдения за пациентами, перенесшими корь, контроля биохимических показателей, назначения щадящей диеты и ограничения физических нагрузок. Учитывая обратимый характер изменений, реконвалесценту кори не нуждаются в назначении гепатопротекторной терапии.

#### Литература

1. Профилактика кори, краснухи, эпидемического паротита. СП 3.1.2952-11 Санитарно-эпидемиологические правила. Утверждены постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28 июля 2011 г. № 108 Ввод в действие 9 декабря 2011 г. — Российская газета — Федеральный выпуск № 278(5654) Онлайн доступ <https://rg.ru/2011/12/09/kor-dok.html> от 12.08.2020г.
2. Заболеваемость корью и краснухой в России за 2019 год (6 месяцев). Информационный бюллетень № 31. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского». Национальный научно-методический центр по надзору за корью и краснухой. / Режим доступа: <http://www.gabrich.ru/files/pdf/inf-6-2019.pdf> от 2.12.2019
3. Роспотребнадзор. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за январь-декабрь 2018 / Режим доступа: [https://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic\\_details.php?ELEMENT\\_ID=11277](https://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=11277) от 02.12.2019
4. Юнасова, Т.Н. Анализ заболеваемости корью в России и проблемы профилактики кори на этапе элиминации / Т.Н. Юнасова [и др.] // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. — 2019. — № 3. — С.154–159. — Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-zabolevaemosti-koryu-v-rossii-i-problemy-profilaktiki-kori-na-etape-eliminatsii> (Дата обращения: 02.12.2019).
5. Nobili V. Fulminant Hepatic Failure Following Measles / V. Nobili, S. Pietro, P. Stefania // The Pediatric Infectious Disease Journal. — 2007. — №26. — С.766–777.
6. Голубовская, О.А. Особенности клинического течения кори у взрослых в период эпидемии 2018 года / О.А. Голубовская [и др.] // Клиническая инфектология и паразитология. — 2018. — № 4. — С. 518–526.
7. Эсауленко, Е.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика кори у взрослых / Е.В. Эсауленко [и др.] // Лечение и профилактика. — 2012. — № 3 (4). — С. 91–92.
8. Петрухина, М.И. Эпидемиология и профилактика кори (информационное письмо) / М.И. Петрухина, А.Ю. Ртищев, О.В. Цвиркун // Медицинский алфавит. — 2015. — № 3. — С. 62–64.
9. Tishler M. Liver involvement in measles infection of young adults / M. Tishler, A.L. Abramov // Israel journal of medical sciences. — 1983. — №9. — С.791–793.
10. Giladi M. Measles in adults: a prospective study of 291 consecutive cases. / M. Giladi, A. Schulman, R. Kedem, Y.L. Danon // BMJ — 1987. — №6609 (295). — С.1314–1314.
11. Khatib R. Measles associated hepatobiliary disease: an overview / R. Khatib, M. Siddique, M. Abbass // Infection. — 1993. -№ 2(21). — С.112-114.
12. Rosenau B. J. Association of Measles Virus with Rheumatoid Arthritis / B. J. Rosenau, P.H. Schur // The Journal of Rheumatology. — 2009. — №36 (5) — С.893–897.
13. Chassort A. Renal dysfunction in adults during measles. / A. Chassort, J. Coutherut, A. Moreau-Klein et al. // Médecine et Maladies Infectieuses. — 2015. — №45 (5) — С.165–168.

#### References

1. Profilaktika kori, krasnuhi, epidemicheskogo parotita. SP 3.1.2952-11 Sanitarno-epidemiologicheskie pravila. Utverzhdeny postanovleniem Glavnogo gosudarstvennogo sanitarnogo vracha Rossijskoj Federacii ot 28 iyulya 2011 g. N 108 Vvod v dejstvie 9 dekabrya 2011 g. — Rossijskaya gazeta — Federal'nyj vypusk № 278(5654) Onlajn dostup <https://rg.ru/2011/12/09/kor-dok.html> ot 12.08.2020g.
2. Zabolevaemost' kor'yu i krasnuhoj v Rossii za 2019 god (6 mesyacev). Informacionnyj byulleten' № 31. Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelej i blagopoluchiya cheloveka FBUN «Moskovskij nauchno-issledovatel'skij institut epidemiologii i mikrobiologii im. G.N. Gabrichевского». Nacional'nyj nauchno-metodicheskij centr po nadzoru za kor'yu i krasnuhoj. / Rezhim dostupa: <http://www.gabrich.ru/files/pdf/inf-6-2019.pdf> ot 2.12.2019
3. Rospotrebnadzor. Svedeniya ob infekcionnyh i parazitarnyh zabolevaniyah za yanvar'-dekabr' 2018 / Rezhim dostupa: [https://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic\\_details.php?ELEMENT\\_ID=11277](https://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=11277) ot 02.12.2019
4. Yunasova T. N. Analiz zabolevaemosti kor'yu v Rossii i problemy profilaktiki kori na etape eliminacii / T. N. Yunasova, D. V. Gorenkov A. V. Rukavishnikov [i dr.] // BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie. — 2019. — №3. - S.154-159 Rezhim dostupa: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-zabolevaemosti-koryu-v-rossii-i-problemy-profilaktiki-kori-na-etape-eliminatsii> (data obrashcheniya: 02.12.2019).
5. Nobili V. Fulminant Hepatic Failure Following Measles / V. Nobili, S. Pietro, P. Stefania // The Pediatric Infectious Disease Journal. — 2007. — №26. — С.766–777.
6. Golubovskaya O.A. Osobennosti klinicheskogo techeniya kori u vzroslyh v period epidemii 2018 goda / O.A. Golubovskaya O.A. Podolyuk, E.V. Ryabokon, T.I. Gajnutdinova // Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya — 2018. — №4. — S. 518-526.
7. Esaulenko E.V. Kliniko-epidemiologicheskaya harakteristika kori u vzroslyh / E.V. Esaulenko, H.D. Peradze, M.I. Dmitrieva, A.A. Suhoruk. // Lechenie i profilaktika — 2012. — № 3 (4). — S. 91-92.
8. Petruhina M. I. Epidemiologiya i profilaktika kori (informacionnoe pis'mo) / M. I. Petruhina, A. YU. Rtishchev, O. V. Cvirkun // Medicinskij alfavit — 2015. — № 3. — S. 62-64.
9. Tishler M. Liver involvement in measles infection of young adults / M. Tishler, A.L. Abramov // Israel journal of medical sciences. — 1983. — №9. — С.791–793.
10. Giladi M. Measles in adults: a prospective study of 291 consecutive cases. / M. Giladi, A. Schulman, R. Kedem, Y.L. Danon // BMJ — 1987. — №6609 (295). — С.1314–1314.
11. Khatib R. Measles associated hepatobiliary disease: an overview / R. Khatib, M. Siddique, M. Abbass // Infection. — 1993. -№ 2(21). — С.112-114.
12. Rosenau B. J. Association of Measles Virus with Rheumatoid Arthritis / B. J. Rosenau, P.H. Schur // The Journal of Rheumatology. — 2009. — №36 (5) — С.893–897.
13. Chassort A. Renal dysfunction in adults during measles. / A. Chassort, J. Coutherut, A. Moreau-Klein et al. // Médecine et Maladies Infectieuses. — 2015. — №45 (5) — С.165–168.



*Авторский коллектив:*

*Сайфуллин Мухаммаг Абдулфаритович* — доцент кафедры инфекционных болезней у детей педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, старший научный сотрудник лаборатории биологии и индикации арбовирусных инфекций Научного исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи, к.м.н.; тел.: +7-903-115-23-46, e-mail: dr\_saifullin@mail.ru

*Зверева Надежда Николаевна* — доцент кафедры инфекционных болезней у детей педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, к.м.н.; тел.: +7-903-182-13-73, e-mail: zvereva\_nadezhda@mail.ru

*Нурмухаметова Елена Андреевна* — заместитель главного врача Инфекционной клинической больницы № 1 по поликлинической работе, к.м.н.; e-mail: ikb1@zdrav.mos.ru

*Блохина Наталья Петровна* — заведующая консультативно-диагностическим отделением центра по лечению хронических вирусных гепатитов Инфекционной клинической больницы № 1, д.м.н., профессор; e-mail: ikb1@zdrav.mos.ru

*Пылаева Екатерина Юрьевна* — врач-ординатор кафедры инфекционных болезней у детей педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; e-mail: ekaterina13317@mail.ru

*Коняев Константин Сергеевич* — студент Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; e-mail: konyaev-ks@mail.ru

*Шамшева Ольга Васильевна* — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней у детей педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, д.м.н., профессор; тел.: +7-916-516-22-57, e-mail: ch-infection@mail.ru