

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.142.151>**ПЕЧЁНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У НОВОРОЖДЁННЫХ**

Научная статья

Кирилочев О.К.^{1,*}¹ ORCID : 0000-0003-2821-7896;¹ Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (kirilochevoleg[at]gmail.com)

Аннотация

В исследование включён 61 новорождённый с печёночной недостаточностью. Возраст пациентов – первые 28 суток жизни. Из них доношенных – 34, недоношенных – 27. Масса тела при рождении доношенных была 2879,7±190 г., недоношенных – 1651±399 г. Цель исследования: определить этиологию, причины, особенности клинического течения и патологическую анатомию печёночной недостаточности у новорождённых. Выявлено, что единственной причиной печёночной недостаточности у новорождённых был гепатит, различной этиологии, как проявление генерализованной инфекции (77%), реже в виде изолированного поражения печени (33%). Гепатит у новорождённых в 100% случаях протекал с печёночной недостаточностью, которая проявлялась нарушением основных парциальных функций печени: экскреторной, белково-синтетической, коагулопатией. Фактически гепатит у новорождённых является эквивалентом печёночной недостаточности. Были выявлены клинические, лабораторные и инструментальные критерии патогномичные для печёночной недостаточности у новорождённых. Летальность при печёночной недостаточности составила 34,4%. Патоморфологические изменения в печени характеризовались наличием дистрофии, инфильтрации, некроза, гигантоклеточной пролиферации, фиброза, холестаза.

Ключевые слова: новорождённые, печень, гепатит, печёночная недостаточность.**LIVER FAILURE IN NEWBORNS**

Research article

Kirilochev O.K.^{1,*}¹ ORCID : 0000-0003-2821-7896;¹ Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation

* Corresponding author (kirilochevoleg[at]gmail.com)

Abstract

The study included 61 newborns with hepatic failure. The age of the patients was the first 28 days of life. Of them, 34 were preterm and 27 were premature. Body weight at birth of the premature ones was 2879,7±190 g, of the preterm ones – 1651±399 g. Objective of the study: to determine the etiology, causes, specifics of clinical course and pathological anatomy of hepatic insufficiency in newborns. It was found that the only cause of hepatic insufficiency in newborns was hepatitis, of different etiology, as a manifestation of generalized infection (77%), less often in the form of isolated liver damage (33%). Hepatitis in newborns in 100% of cases was accompanied by liver failure, which was manifested by impairment of the main partial functions of the liver: excretory, protein-synthetic, coagulopathy. In fact, hepatitis in neonates is the equivalent of liver failure. Clinical, laboratory and instrumental criteria pathognomonic for neonatal hepatic failure have been identified. The mortality rate in liver failure was 34.4%. Pathomorphological changes in the liver were characterized by the presence of dystrophy, infiltration, necrosis, giant cell proliferation, fibrosis and cholestasis.

Keywords: newborns, liver, hepatitis, liver failure.**Введение**

Острая печёночная недостаточность (ОПН) является обобщающим термином для обозначения острой дисфункции печени с нарушением синтетической функции и коагулопатией. Впервые С. Trey и С. Davidson (1970 г.) для определения такой дисфункции предложили термин «фульминантная печёночная недостаточность», который по своей сути идентичен ОПН [1]. При этом одним из компонентов ОПН является печёночная энцефалопатия (ПЭ). Данное определение подходит для взрослых, но не используется для детской популяции, в силу того что у новорождённых и детей раннего возраста трудно выявить признаки ПЭ и дифференцировать её с поражениями головного мозга другой этиологии. Впервые педиатрическое определение ОПН было предложено В. Bhaduri и G. Mieli Vergani (1996 г.) как редко встречающееся мультисистемное расстройство с тяжёлым нарушением функции печени, с энцефалопатией или без нее, на фоне гепатоцеллюлярного некроза у пациента, не страдающего хроническим заболеванием печени [2]. Поэтому у новорождённых ПЭ может отсутствовать. Как известно, в большинстве случаев причиной ОПН является гепатит. Неонатальный гепатит (НГ) – это патология печени инфекционной природы в перинатальном и постнатальном периоде жизни [3].

Коды по МКБ – 10. K72.0 – острая и подострая печёночная недостаточность; K72.9 – печёночная недостаточность неуточнённая; P35.3 - врождённые вирусные гепатиты; P59.2 – неонатальная желтуха вследствие других и неуточнённых повреждений клеток печени; K77.0 – цитомегаловирусный гепатит; K75.0 – другие воспалительные заболевания печени; K75.8 – другие неуточнённые воспалительные болезни печени.

При НГ поражение печени может быть единственным проявлением перинатальной инфекции или при этом присутствовать поражение других органов и систем [4]. Особенностью гепатита является вариабельность клинической картины от бессимптомного течения до тяжёлых форм с развитием цирроза печени и ОПН [5]. Желтуха при НГ может проявляться как с рождения, так и на протяжении первого месяца жизни и иметь различную степень выраженности, при этом гипербилирубинемия, как правило, носит смешанный характер [6]. Одной из самых частых причин НГ и ОПН является сепсис. Клинические проявления дисфункции печени, связанной с сепсисом, включают гепатит, который протекает с ОПН, т.е. нарушением синтеза белка и коагулопатией [7]. НГ, который сопровождается ОПН, может встречаться при врождённых инфекциях. При этом у новорождённых и детей раннего возраста при перинатальном инфицировании в формировании патологии печени принимает участие широкий спектр возбудителей: герпес-инфекции, микоплазмы, хламидии, парвовирус В19 и др. [8]. Среди всех перинатальных инфекций врождённая цитомегаловирусная инфекция является одной из самых частых причин возникновения гепатита, этой этиологии, который может протекать с ОПН. При этом цитомегаловирусная инфекция у новорождённых проявляется поражением и других органов и систем [9]. Согласно литературным данным, в большинстве случаев НГ, вызванный вышеуказанными возбудителями, является одним из проявлений генерализованной инфекции [8]. Обнаружение признаков инфекционного процесса и характерного для гепатита симптомокомплекса является необходимым условием для правильной и своевременной диагностики ОПН [10].

Дизайн исследования

Цель исследования: определить этиологию, причины, особенности клинического течения и патологическую анатомию ОПН у новорождённых.

Тип исследования: продольное когортное исследование.

Объект исследования: новорождённые с ОПН.

Методы исследования:

1. Клиническое наблюдение за новорождёнными с ОПН, сбор данных из историй болезней пациентов, включая клиническую информацию, лабораторные данные и результаты инструментальных исследований.
2. Статистический анализ основных характеристик пациентов, включая возраст, массу тела при рождении, гестационный возраст.
3. Анализ причин ОПН, клинических и лабораторных показателей, инструментальных данных и патоморфологических изменений при ОПН.
4. Сравнительный анализ особенностей ОПН в зависимости от этиологии причин.

Участники исследования: 61 новорождённый с ОПН.

Результаты исследования – выяснение этиологии ОПН у новорождённых, сравнительный анализ особенностей ОПН в зависимости от этиологии, идентификация ключевых клинических, лабораторных и патоморфологических характеристик ОПН у новорождённых, оценка летальности при ОПН.

Заключение и выводы: резюме основных результатов исследования, выводы относительно этиологии, клинических проявлений и патологической анатомии ОПН у новорождённых.

Методы и принципы исследования

1. Исследование проводилось с 2015 по 2023 г.г. на базе ГБУЗ АО Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой (г. Астрахань), отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии №3. Критерием включения в исследование были пациенты с клинико-биохимическими показателями, свидетельствующими о нарушении (недостаточности) функции печени: увеличение уровня конъюгированного билирубина в сыворотке крови более 25,6 мкмоль/л. Именно этот уровень конъюгированного билирубина у новорождённых является клинически значимым и сопровождается желтухой с зеленоватым оттенком иногда гепатомегалией [13]. Критериями исключения из исследования: новорождённые с уровнем конъюгированного билирубина крови более 25,6 мкмоль/л, как единственный показатель отклонения от нормы; новорождённые с атрезией желчевыводящих путей; новорождённые с врождёнными метаболическими нарушениями (галактоземия, муковисцидоз и др.).

Под наблюдением находился 61 новорождённый с диагнозом ОПН. Из них доношенных было 34, недоношенных – 27. Масса тела при рождении доношенных была $2879,7 \pm 190$ г., недоношенных – 1651 ± 399 г. Все пациенты поступали в отделение реанимации и интенсивной терапии в возрасте первых 28 суток жизни в связи с наличием у них признаков НГ и ОПН. Диагноз ОПН выставлялся на основании клинико-лабораторных и инструментальных данных, свидетельствующих о нарушении основных парциальных функций печени. За пациентами проводилось наблюдение с ежедневной оценкой состояния и показателей жизненно важных функций организма, в том числе гепатобилиарной системы. При обнаружении сепсиса и гепатита, протекающих с ОПН, для выяснения этиологии проводилось обследование с помощью культуральных бактериологических методов исследования. Для выявления гепатотропных и других возбудителей инфекционного поражения печени проводилось обследование с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). При подозрении на сифилис использовались трепонемные тесты – иммуноферментный анализ, реакция иммунофлюоресценции, иммуноблоттинг. Лабораторный мониторинг за функциональным состоянием печени осуществлялся с помощью биохимического анализатора «Verpo» (Италия). Ультразвуковое исследование (УЗИ) гепатобилиарной системы и головного мозга проводилось с помощью аппарата Aloka (Япония). При летальном исходе заболевания во всех случаях было проведено патологоанатомическое исследование. При статистической обработке материала проводилось определение среднего арифметического и среднеквадратичного отклонения ($M \pm m$) некоторых показателей. Статистическую значимость различий оценивалась с применением t-критерия Стьюдента для несвязанных совокупностей. Значения считали достоверными при $p < 0,05$. Статистическая обработка проводилась с помощью программы MedCalc Version 18.11.6 («MedCalcSoftwarebvba», Бельгия).

Результаты исследования

В результате исследования выявлено, что единственной причиной ОПН у новорождённых был НГ. Фактически НГ являлся эквивалентом ОПН. Были предприняты попытки определения этиологии заболевания. В результате использования бактериологических (культуральных) методов, ПЦР и иммунологических методов исследования определены нозологические единицы и этиология гепатитов, протекающих с ОПН (таблица 1). Как видно из таблицы, этиология и нозологические единицы, при которых встречался НГ в сочетании с ОПН были самые разнообразные. При сепсисе новорождённых идентифицировалась бактериальная флора, при врождённых инфекциях определялись различные микробные агенты. Резюмируя полученные данные об этиологии НГ и ОПН можно сделать вывод, что НГ чаще всего встречается как проявление генерализованной инфекции (47 пациентов, 77% случаев). Значительно реже (14 пациентов, 33% случаев) наблюдалось изолированное инфекционное поражение печени (фетальный гепатит). При этом этиологию гепатита при изолированном поражении органа установить не удалось при жизни и по данным секционного исследования.

Таблица 1 - Нозологические единицы и этиология неонатального гепатита, протекающего с ОПН

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.142.151.1>

| № | Нозология, этиология | Количество пациентов | | | Количество летальных исходов |
|----|--|----------------------|------------|--------------|------------------------------|
| | | Всего | Доношенные | Недоношенные | |
| 1. | Неонатальный сепсис | 23 | 9 | 14 | 14 |
| 2. | Фетальный гепатит | 14 | 13 | 1 | 1 |
| 3. | Врождённая инфекция неуточнённой этиологии | 9 | 4 | 5 | 2 |
| 4. | Врождённый сифилис | 6 | 4 | 2 | - |
| 5. | Врождённая цитомегаловирусная инфекция | 3 | 2 | 1 | - |
| 6. | Врождённый микоплазмоз | 3 | 0 | 3 | 3 |
| 7. | Врождённый листериоз | 1 | 1 | 0 | - |
| 8. | Врождённый хламидиоз | 1 | 1 | 0 | 1 |
| 9. | Инвазивный кандидоз | 1 | 0 | 1 | - |

Этиология сепсиса определялась на основании бактериологических методов исследования. Использовался общепринятый клинический подход верификации сепсиса, когда этиологически значимыми возбудителями считаются микробы, обнаруженные в биологических субстратах, которые априори должны быть стерильными: кровь, ликвор, экссудат, биоптат. «Участие» бактериальной флоры в этиологии сепсиса подтверждалось также высевам микроорганизмов из гнойно-воспалительных очагов инфекции: гной, отделяемое из различных ран и дренажей. При отсутствии положительной гемокультуры принимались во внимание положительные результаты посевов из 3 и более локусов организма. В случаях летального исхода проводилось бактериологическое исследование секционного материала (легких, кишечника, печени, селезенки). Этиология неонатального сепсиса, при котором был диагностирован гепатит и ОПН была следующей: *Staphylococcus epidermidis* (5 пациентов), *Enterococcus faecalis* (2), *Enterobacter cloacae* (3), *Klebsiella pneumoniae* (2), *Pseudomonas aeruginosa* (2), *Escherichia coli* (1), неуточнённая этиология (8). В силу того, что у пациентов с сепсисом текущий гепатит был одним из очагов инфекции, можно предположить, что этиология его идентична этиологии сепсиса, что было подтверждено бактериологическими данными при патологоанатомическом исследовании.

Клинические проявления ОПН у новорождённых отмечались уже в первые дни или недели жизни и протекали довольно разнообразно. При этом самым главным и основным симптомом была желтуха, которая встречалась у 100% пациентов. В нашем исследовании безжелтушных (бессимптомных) вариантов течения НГ в периоде новорождённости не было. Частота встречаемости клинических симптомов при ОПН приведена на рисунке 1.

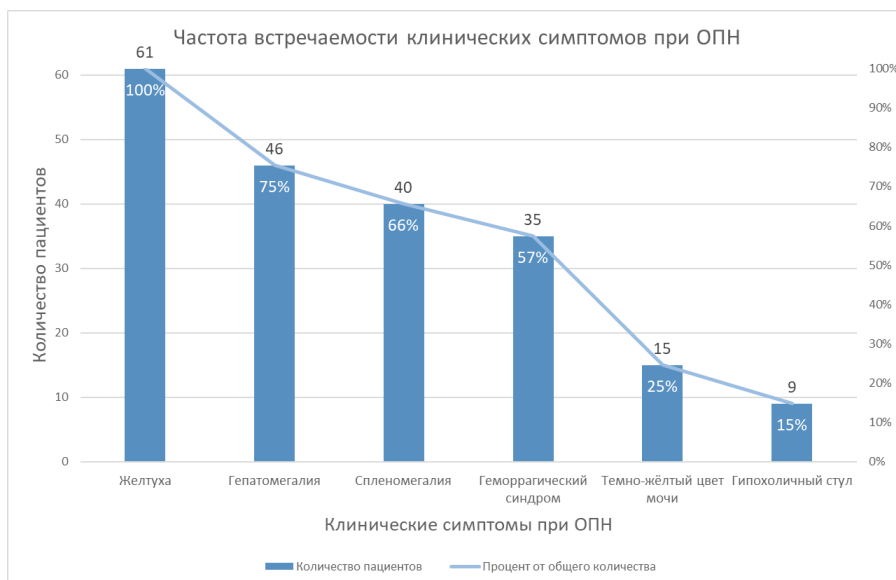


Рисунок 1 - Частота встречаемости клинических симптомов при ОПН
DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.142.151.2>

Лабораторные и инструментальные критерии ОПН у новорождённых показали значительные нарушения экскреторной и белково-синтетической функции печени, внутрипечёночной конъюгации билирубина и цитолитический компонент. Частота встречаемости лабораторных и инструментальных показателей при ОПН приведена на рисунке 2.



Рисунок 2 - Частота встречаемости лабораторных и инструментальных показателей при ОПН
DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.142.151.3>

Обсуждение

В ходе исследования выявлено, что единственной причиной ОПН у новорождённых был НГ. При этом в 100% случаях инфекционного поражения печени отмечалась ОПН с нарушением экскреторной, белково-синтетической функций и коагулопатией. При обсуждении полученных результатов исследования мы учитывали основные типовые формы поражения печени у детей. Печень является жизненно важным органом, который обеспечивает гомеостаз организма. Поражения печени различного генеза приводят к её недостаточности. К основным типовым формам патологии печени у детей относят печеночную недостаточность, печеночную кому, желтуху, холестаз, ахолию, холелитиаз [11].

ОПН наряду с НГ чаще всего регистрировалась как проявление генерализованной инфекции (77% случаев). Известно, что любая воспалительная реакция угрожает функциональной целостности любого органа, в том числе и печени. Непрерывающееся воспаление характеризуется в том числе прогрессирующей полиорганной дисфункцией. Для клинических синдромов, которые ассоциируют с системным воспалением вовлечением в патологический процесс более одного жизненно важного органа применяется термин «синдром полиорганной дисфункции». Однако при последующем отказе более одной системы органов используется термин «синдром полиорганной недостаточности» [14]. В силу изложенного, поражение печени в виде ОПН у обследованных пациентов вполне могло бы «уложиться» в контекст синдрома полиорганной недостаточности. Однако, с учётом наличия у 77% пациентов клинических проявлений генерализованной инфекции различной этиологии и посмертной верификации возбудителя из тканей

печени в большей степени можно считать, что наибольший вклад в ОПН внёс непосредственно возбудитель, нежели общая воспалительная реакция организма. Вполне отдаём себе отчёт, что у некоторых пациентов ОПН была проявлением синдрома полиорганной недостаточности. На наш взгляд, триггер этого синдрома лишь запускает дисфункцию органа, но не влияет на характер клинических проявлений. На основании этого и была сформулирована цель исследования – определение этиологии, особенностей клинического течения и патоморфологии ОПН у новорождённых.

При оценке клинико-лабораторных и инструментальных признаков ОПН выявлено, что они определяются с рождения или в первые дни жизни и сохраняются в течение всего неонатального периода (до 28 суток) и в более поздние сроки. Эти нарушения во всех случаях были результатом воздействия инфекционного фактора, т.к. других заболеваний и состояний (врождённые метаболические нарушения, наследственные заболевания, атрезия желчевыводящих путей), которые могли бы вызвать подобные изменения у пациентов не было.

Самой частой нозологической единицей был неонатальный сепсис (23 пациента), который протекал с поражением печени (септический гепатит) и ОПН. В случаях выявления патогенного возбудителя этиология неонатального сепсиса была в равной степени представлена как грамположительной (7 пациентов), так и грамотрицательной флорой (8 пациентов).

На втором месте по частоте встречаемости оказался фетальный (врождённый) гепатит (14 пациентов). В этом случае инфекционный фактор воздействовал в антенатальном периоде изолированно на гепатобилиарную систему плода, без вовлечения в патологический процесс других органов и систем. Этиологию фетального гепатита ни в одном случае установить не удалось, что возможно связано с инфицированием плода «задолго» до родов в антенатальном периоде. По мнению некоторых авторов, этот гепатит трактуется как криптогенный [8].

На третьем месте (9 пациентов) была нозологическая форма в виде врождённой инфекции неуточнённой этиологии (инфекция, специфическая для перинатального периода), которая имела генерализованный характер и протекала с множественным поражением органов, в том числе печени с ОПН.

В 14 случаях удалось идентифицировать возбудитель при инфекциях, специфических для перинатального периода, которые протекали с гепатитом и ОПН (*Treponema pallidum* – 6 пациентов, *Cytomegalovirus* – 3, *Ureaplasma urealyticum* – 3, *Listeria monocytogenes* – 1, *Chlamydia trachomatis* – 1). У всех этих пациентов гепатит был одним из множественных очагов генерализованной инфекции.

В 1 случае гепатит и ОПН были обусловлены инвазивным кандидозом (*Candida albicans*) у пациента с генерализованной инфекцией этой этиологии.

У всех пациентов с ОПН ведущим симптомом была желтуха, которая сопровождалась обязательным увеличением конъюгированного (прямого) билирубина (100% случаев). Желтуха в связи этим имела зеленоватый оттенок. Непосредственной причиной увеличения конъюгированного билирубина было снижение способности печени секретировать конъюгированный билирубин в жёлчные протоки в результате дисфункции (некроза) гепатоцитов. У каждого четвёртого пациента (25%) отмечалось увеличение неконъюгированного (непрямого) билирубина в результате снижения способности гепатоцитов захватывать и связывать этот билирубин в силу цитолитических изменений в печени. Причиной неконъюгированной гипербилирубинемии мог быть неиммунный гемолиз эритроцитов, в результате наличия инфекционного процесса и воздействия на мембрану эритроцитов бактерий, вирусов, токсинов.

У 75% пациентов отмечалась гепатомегалия в результате воспалительных, цитолитических изменений в гепатоцитах и холестического компонента. У 65% пациентов регистрировалось увеличение селезёнки. Причиной спленомегалии на фоне гепатита, как правило, является её гиперплазия в результате мезенхимально-воспалительного макрофагального компонента.

У 57% пациентов отмечался геморрагический синдром в виде кровотечений из мест инъекций, желудочно-кишечного тракта, лёгких, кожных геморрагий (экхимозы, петехии). Геморрагический синдром был связан у большинства пациентов с печёчно-клеточной недостаточностью, которая сопровождалась нарушением синтеза факторов свёртывания.

У части пациентов (25%) отмечался тёмно-жёлтый цвет мочи в результате накопления в неё жёлчных пигментов за счёт увеличения в крови конъюгированного билирубина. У 15% пациентов отмечался ахоличный стул как проявление холестаза.

При лабораторном исследовании пациентов, выявлено, что при ОПН в 100% случаях встречается конъюгированная гипербилирубинемия. У 82% пациентов отмечалось увеличение аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ). Причиной увеличения этих ферментов был гепатоцеллюлярный некроз, в результате которого нарушается проницаемость мембран и органелл гепатоцитов с проникновением клеточных ферментов (АЛТ, АСТ) в кровяное русло. Цитолитический синдром в совокупности с нарушением экскреторной функции печени и холестазом является маркером печёчно-клеточной недостаточности.

В контексте цитолиза можно рассматривать и снижение протромбинового индекса (ПТИ) у 73% пациентов с ОПН. Этот показатель свидетельствует о выраженном нарушении синтеза факторов свёртывания с манифестацией у пациентов геморрагического синдрома. Гипопротеинемия встречалась в 21% случаев, гипоальбуминемия в 12% случаев.

Проведено сравнение цифровых показателей лабораторных анализов у доношенных новорождённых (34 пациента) и недоношенных (27 пациентов) с помощью t-критерия Стьюдента. Различия показателей были статистически не достоверны ($p > 0,05$). По-видимому, степень зрелости новорождённого не отражается на лабораторных показателях, которые являлись детерминантой нарушения основных парциальных функций печени.

Визуализационные методы исследования играют жизненно важную роль в обнаружении и характеристике мультифокальных поражений печени у детей. При этом спектр обнаруженных изменений может быть самым различным, в том числе при инфекционных и воспалительных заболеваниях [12]. В нашем исследовании при УЗИ

гепатобилиарной системы чаще всего отмечалось увеличение размеров печени и у 86% пациентов визуализировалась сосудистая система печени, как реакция портальной системы при ОПН. У 46% пациентов при УЗИ отмечалось утолщение стенки жёлчного пузыря и неоднородность его содержимого, что возможно свидетельствовало о воспалении жёлчного пузыря на фоне холестаза. Полученные ультразвуковые изменения в печени воспалительного (инфекционного) характера косвенно подтверждают предположение, что у большинства пациентов ОПН была первичной.

К типовой форме поражения печени у детей относится ПЭ [10]. У обследованных пациентов не было выявлено специфических неврологических нарушений, которые могли быть отнесены к ПЭ. Клиническая картина поражения центральной нервной системы у новорождённых с ОПН включала общеинфекционные симптомы (на фоне инфекционной интоксикации) и общемозговые симптомы (обусловленные перинатальными поражениями головного мозга). Среди доношенных пациентов отмечались неврологические синдромы: повышенной нервно-рефлекторной возбудимости (6 пациентов), церебральной депрессии (22), судорожный синдром (4), коматозное состояние (2). У недоношенных новорождённых в подавляющем числе случаев отмечался синдром церебральной депрессии (25 пациентов), а также судорожный синдром (1), коматозное состояние (1). При УЗИ головного мозга у новорождённых с ОПН выявлялись структурные изменения, обусловленные воздействием перинатальных гипоксических факторов. Были визуализированы следующие структурные изменения: локальные гиперэхогенные очаги в перивентрикулярной или субкортикальной области, диффузное повышение эхогенности мозговой паренхимы, внутричерепные кровоизлияния, расширение желудочковой системы и субарахноидального пространства. В случаях воздействия на головной мозг новорождённых инфекционных факторов при УЗИ определялись: очаги повышенной плотности, множественные кистозные полости, гидроцефалия, венитрикулит, кальцификаты. Таким образом, выявленные структурные изменения головного мозга не были обусловлены ПЭ.

У 21 пациента с ОПН был зарегистрирован летальный исход. Во всех случаях проводилось патологоанатомическое исследование. Причинами летального исхода были следующие нозологические единицы (таблица 1): неонатальный сепсис (14 пациентов), врождённый микоплазмоз (3), врождённая инфекция неуточнённой этиологии (2), фетальный гепатит (1), врождённый хламидиоз (1).

У 9 умерших пациентов с неонатальным сепсисом, гепатитом, который сопровождался ОПН, патоморфологические изменения в печени характеризовались воспалительной реакцией в виде умеренной крупноклеточной инфильтрации и дистрофии без некробиотического поражения клеток. При этом проводилось бактериологическое исследование секционного материала (легких, кишечника, печени, селезенки). В случаях идентификации этиологии сепсиса при жизни этих пациентов (6 детей) и на секции при посеве ткани печени выявлялись идентичные возбудители (грамтрицательные бактерии – 3, грамположительные бактерии – 3). Несмотря на то, что по заключению патологоанатома летальный исход у этих пациентов был обусловлен полиорганной недостаточностью, по-видимому, в большей степени вклад в развитие ОПН внёс непосредственно возбудитель, а не общая воспалительная реакция организма, которая могла вызвать полиорганную недостаточность. На наш взгляд, ОПН в данном случае первичная. У 5 пациентов с летальным исходом от неонатального сепсиса, гепатита, ОПН были выявлены необратимые воспалительные и дистрофические изменения в виде некроза печёночных клеток. При этом в 3-х случаях возбудитель сепсиса был верифицирован при жизни пациента (грамположительные бактерии – 2, грамтрицательные бактерии – 1). При бактериологическом исследовании секционного материала (печень) этиология полностью совпала. Структурные нарушения печени в виде необратимых воспалительных и дистрофических изменений в виде некроза печёночных клеток совместно с полиорганной недостаточностью внесли свой вклад в танатогенез.

В случаях летального исхода пациентов с врождённой инфекцией неуточнённой этиологии (2 пациента), протекающей с ОПН, при патологоанатомическом исследовании выявлены морфологические изменения в виде продуктивного воспалительного компонента не только в гепатоцитах, но и билиарной системе (холестаз), сосудах (фиброз). При этом отсутствовала выраженная воспалительная реакция с цитолитическим компонентом.

У 1 пациента с летальным исходом от фетального гепатита при патологоанатомическом исследовании выявлен тотальный характер поражения всех структур печени. Отмечалась инфильтрация, дистрофия, некроз, изменение размеров клеток (гигантоклеточная пролиферация), нарушение балочной структуры долек, холестаз. Летальный исход в данном случае был обусловлен ОПН в результате тотального поражения печени.

У 3-х пациентов, умерших от врождённого микоплазмоза и у 1 пациента с врождённым хламидиозом морфологические изменения в печени были в виде воспалительного компонента, некроза, холестаза. Одновременно с этими изменениями у пациентов отмечались выраженные изменения в других жизненно важных органах – головном мозге, лёгких, почках. Летальный исход при этом был обусловлен полиорганной недостаточностью.

Заключение

1. В результате исследования выявлено, что единственной причиной ОПН у новорождённых являлся НГ. Чаще всего НГ встречался как проявление генерализованной инфекции (77%), реже в виде изолированного поражения печени (33%). В 100% случаях инфекционного поражения печени отмечалась ОПН. Одной из самых частых причин ОПН является неонатальный сепсис, при этом этиология его в равной степени была представлена грамположительной и грамтрицательной флорой. В случаях врождённых инфекций этиология представлена возбудителями, специфическими для перинатального периода.

2. ОПН у новорождённых проявляется нарушениями основных парциальных функций печени: экскреторной, белково-синтетической и синтеза факторов свёртывания.

3. Ведущим клиническим симптомом ОПН является желтуха (100%), которая у всех пациентов сопровождалась увеличением конъюгированного билирубина. У 75% пациентов с ОПН отмечалась гепатомегалия. В 57% случаев — геморрагический синдром.

4. Из лабораторных тестов патогномичными критериями ОПН были увеличение АЛТ, АСТ (82%) и снижение ПТИ (73%).

5. При УЗИ печени у 86% пациентов отмечалось увеличение размеров печени и визуализировалась сосудистая система печени, как реакция портальной системы. У 46% пациентов при УЗИ отмечалось утолщение стенки жёлчного пузыря и неоднородность его содержимого.

6. Специфических клинических признаков ПЭ у новорождённых не выявлено. Структурные изменения головного мозга по данным УЗИ были обусловлены перинатальной патологией.

7. Летальность при ОПН составила 34,4%. Выявленные патоморфологические изменения при ОПН сопровождаются поражением гепатоцитов в виде дистрофии, инфильтрации, некроза, гигантоклеточной пролиферации, фиброза, холестаза.

8. При патологоанатомическом исследовании выявлено, что в случаях сепсиса и гепатита летальный исход чаще обусловлен полиорганной недостаточностью. При наличии у пациентов субтотального некроза печёночных клеток он совместно с полиорганной недостаточностью в равной степени участвует в танатогенезе. В случаях летального исхода у пациентов с инфекцией, специфической для перинатального периода причиной летального исхода в большинстве случаев была полиорганная недостаточность.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Trey C. The Management of Fulminant Hepatic Failure / C. Trey, C.S. Davidson // Progress in Liver Disease / Ed. by H. Popper, F. Shaffner. — New York: Grune and Stratton, 1970. — P. 282-296.
2. Bhaduri B.R. Fulminant Hepatic Failure: Pediatric Aspects / B.R. Bhaduri, G. Mieli-Vergani // Semin Liver Dis. — 1996. — Vol. 16. — № 4. — P. 349-355.
3. Неонатология: национальное руководство / Под ред. Н.Н. Володина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — С. 541.
4. Хаертынов Х.С. Клинико-эпидемиологические особенности неонатальных гепатитов / Х.С. Хаертынов, В.А. Анохин, И.Р. Низамов // Казанский медицинский журнал. — 2012. — Т. 93. — № 6. — С. 921-926.
5. Ефремова Н.А. Особенности течения и исходы неонатальных гепатитов различной этиологии / Н.А. Ефремова, Л.Г. Горячева, Н.В. Рогозина [и др.] // Журнал инфектологии. — 2011. — Т. 3. — № 4. — С. 73-77.
6. Московская И.А. Болезни печени у детей / И.А. Московская; под ред. М.Я. Студеникина. — Тула: Гриф и К, 2007. — С. 115.
7. Worznica E.A. Liver Dysfunction in Sepsis / E.A. Worznica, M. Jnglot, R.K. Worznica [et al.]. // Adv Clin exp Med. — 2018. — Vol. 27. — № 4. — P. 547-551.
8. Ушакова Р.А. Современные аспекты диагностики, лечения и прогноза течения гепатитов у детей раннего возраста / Р.А. Ушакова, О.П. Ковтун, Я.Б. Бейкин. — Екатеринбург: Изд-во УГМУ. — 2018. — 220 с.
9. Panez-Gallardo J. Cytomegalovirus Hepatitis in a 2-month-old infant: a case report / J. Panez-Gallardo, N. Atamari-Anahui, Y. Limache-Ontiveros [et al.]. // Rev Gastroenterol Peru. — 2012. — Vol. 41. — № 2. — P. 121-125.
10. Володин Н.Н. Алгоритм дифференциальной диагностики синдрома холестаза у новорождённых и детей первых месяцев жизни / Н.Н. Володин, А.В. Дегтярёва, Ю.Г. Мухина [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2005. — Т. 15. — № 1. — С. 33-40.
11. Ливицкий П.Ф. Типовые формы патологии печени у детей / П.Ф. Ливицкий, Л.Д. Мальцева, О.Л. Морозова // Вопросы современной педиатрии. — 2018. — Т. 17. — № 1. — С. 38-53.
12. Duigenan S. Imaging of Multifocal Hepatic Lesions in Pediatric Patients / S. Duigenan, S. Anupindi, K. Nimkin // Pediatr Radiol. — 2012. — Vol. 42. — № 10. — P. 1155-1168.
13. Неонатология / Под ред. Т.Л. Гомеллы, М.Д. Каннигам. — Москва: Медицина, 1995. — 640 с.
14. Пол Л. Марино. Интенсивная терапия / Л. Пол. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. — С. 317.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Trey C. The Management of Fulminant Hepatic Failure / C. Trey, C.S. Davidson // Progress in Liver Disease / Ed. by H. Popper, F. Shaffner. — New York: Grune and Stratton, 1970. — P. 282-296.
2. Bhaduri B.R. Fulminant Hepatic Failure: Pediatric Aspects / B.R. Bhaduri, G. Mieli-Vergani // Semin Liver Dis. — 1996. — Vol. 16. — № 4. — P. 349-355.
3. Neonatologija: nacional'noe rukovodstvo [Neonatology: national guideline] / Ed. by N.N. Volodin. — М.: GJeOTAR-Media, 2007. — P. 541. [in Russian]
4. Haertynov H.S. Kliniko-jepidemiologicheskie osobennosti neonatal'nyh gepatitov [Clinical and Epidemiological Features of Neonatal Hepatitis] / H.S. Haertynov, V.A. Anohin, I.R. Nizamov // Kazanskij medicinskij zhurnal [Kazan Medical Journal]. — 2012. — Vol. 93. — № 6. — P. 921-926. [in Russian]

5. Efremova N.A. Osobennosti techenija i ishody neonatal'nyh gepatitov razlichnoj jetiologii [Features of the Course and Outcomes of Neonatal Hepatitis of Different Etiology] / N.A. Efremova, L.G. Gorjacheva, N.V. Rogozina [et al.] // Zhurnal infektologii [Journal of Infectology]. — 2011. — Vol. 3. — № 4. — P. 73-77. [in Russian]
6. Moskovskaja I.A. Bolezni pecheni u detej [Liver Diseases in Children] / I.A. Moskovskaja; ed. by M.Ja. Studenikin. — Tula: Grif and K, 2007. — P. 115. [in Russian]
7. Worznica E.A. Liver Dysfunction in Sepsis / E.A. Worznica, M. Jnglot, R.K. Worznica [et al.]. // Adv Clin exp Med. — 2018. — Vol. 27. — № 4. — P. 547-551.
8. Ushakova R.A. Sovremennye aspekty diagnostiki, lechenija i prognoza techenija gepatitov u detej rannego vozrasta [Modern Aspects of Diagnosis, Treatment and Prognosis of Hepatitis in Young Children] / R.A. Ushakova, O.P. Kovtun, Ja.B. Bejkin. — Yekaterinburg: Publishing House of USMU. — 2018. — 220 p. [in Russian]
9. Panez-Gallardo J. Cytomegalovirus Hepatitis in a 2-month-old infant: a case report / J. Panez-Gallardo, N. Atamari-Anahui, Y. Limache-Ontiveros [et al.]. // Rev Gastroenterol Peru. — 2012. — Vol. 41. — № 2. — P. 121-125.
10. Volodin N.N. Algoritm differencial'noj diagnostiki sindroma holestaza u novorozhdjonnyh i detej pervyh mesjacev zhizni [Algorithm of Differential Diagnosis of Cholestasis Syndrome in Newborns and Children of the First Months of Life] / N.N. Volodin, A.V. Degtjarjova, Ju.G. Muhina [et al.] // Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. — 2005. — Vol. 15. — № 1. — P. 33-40. [in Russian]
11. Livickij P.F. Tipovye formy patologii pecheni u detej [Typical Forms of Liver Pathology in Children] / P.F. Livickij, L.D. Mal'ceva, O.L. Morozova // Voprosy sovremennoj pediatrii [Issues of Modern Paediatrics]. — 2018. — Vol. 17. — № 1. — P. 38-53. [in Russian]
12. Duigenan S. Imaging of Multifocal Hepatic Lesions in Pediatric Patiens / S. Duigenan, S. Anupindi, K. Nimkin // Pediatr Radiol. — 2012. — Vol. 42. — № 10. — P. 1155-1168.
13. Neonatologija [Neonatology] / Ed. by T.L. Gomelly, M.D. Kannigam. — Moscow: Medicina, 1995. — 640 p. [in Russian]
14. Pol L. Marino. Intensivnaja terapija [Intensive Therapy] / L. Pol. — Moscow: GJeOTAR-Media, 2022. — P. 317. [in Russian]