

УДК 616.36-053.31:616.94+616-053.1

DOI 10.17021/2019.14.1.85.92

© О.К. Кирилочев, А.А. Жидовинов, И.П. Дорфман,  
А.С. Эйберман, С.И. Панин, 2019

### КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ПОРАЖЕНИЯ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ ПРИ ВНУТРИУТРОБНЫХ ИНФЕКЦИЯХ И СЕПСИСЕ

**Кирилочев Олег Константинович**, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-960-855-89-26, e-mail: kirilochevoleg@gmail.com.

**Жидовинов Алексей Александрович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской хирургии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000 г. Астрахань, ул. Бакинская д. 121, тел. : (8512) 52-36-59, e-mail: zhidovinov.aleksey2014@yandex.ru.

**Дорфман Инна Петровна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-902-350-32-56, e-mail: inna1977@inbox.ru.

**Эйберман Александр Семенович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Россия, 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112, тел.: 8-905-322-72-07, e-mail: aberman@bk.ru.

**Панин Станислав Игоревич**, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии с курсом эндоскопической хирургии, ФУВ и с курсом сердечно-сосудистой хирургии ФУВ, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 400131, г. Волгоград, площадь Павших борцов, д. 1, тел.: (8442) 41-02-64, e-mail: panin-74@yandex.ru.

Изучены клинические варианты поражения гепатобилиарной системы у новорожденных в зависимости от этиологии заболевания. Под наблюдением находился 41 новорожденный с внутриутробными инфекциями и бактериальным сепсисом. На фоне названных заболеваний у пациентов выявляли клинико-диагностические критерии поражения печени. Проводили продольное (проспективное) исследование пациентов с гепатобилиарными проблемами, применяя динамическое наблюдение в течение всего периода заболевания. Дана этиологическая характеристика внутриутробных инфекций и сепсиса. На основании клинико-лабораторной и инструментальной симптоматики установлено, что в случаях повреждения печени в результате внутриутробных инфекций гепатобилиарные повреждения чаще имеют обратимый характер из-за преобладания дистрофических процессов без выраженного некроза гепатоцитов. Поэтому у большинства пациентов с внутриутробной инфекцией на фоне адекватной этиологической и патогенетической терапии наблюдался благоприятный исход. При бактериальном сепсисе у новорожденных наиболее часто развивалась печеночная недостаточность с летальным исходом (58 %). У пациентов диагностировали нарушение парциальных функций гепатобилиарной системы в результате некроза гепатоцитов. Установлена тесная статистическая взаимосвязь геморрагического синдрома с увеличением показателей активированного парциального/частичного тромбoplastинового времени, протромбинового и тромбинового времени относительно бактериального сепсиса. Лабораторные и инструментальные показатели – увеличение уровня аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, снижение протромбинового индекса, гипопроотеинемия, визуализация сосудистой системы печени, усиление плотности паренхимы, по данным ультразвукового исследования находились в умеренной корреляционной связи с бактериальным сепсисом.

**Ключевые слова:** новорожденные дети, внутриутробная инфекция, сепсис, гепатобилиарная патология, печень.

### CLINICAL VARIANTS OF HEPATOBILIARY SYSTEM DISORDERS IN THE NEWBORNS WITH INTRAUTERINE INFECTIONS AND SEPSIS

**Kirilochev Oleg K.**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-960-855-89-26, e-mail: kirilochevoleg@gmail.com.

**Zhidovinov Aleksey A.**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-36-59, e-mail: zhidovinov.aleksey2014@yandex.ru.

**Dorfman Inna P.**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-902-350-32-56, e-mail: inna1977@inbox.ru.

**Eyberman Aleksandr S.**, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, Saratov State Medical University, 112 Bol'shaya Kazach'ya St., Saratov, 410012, Russia, tel: 8-905-322-72-07, e-mail: aberman@bk.ru.

**Panin Stanislav I.**, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, Volgograd State Medical University, 1 Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia, tel.: (8442) 41-02-64, e-mail: panin-74@yandex.ru.

Clinical variants of the hepatobiliary system disorders in newborns were studied depending on the etiology of the disease. We observed 41 newborns with intrauterine infections and bacterial sepsis. Against the background of these diseases, clinical diagnostic criteria for liver damage were revealed. A longitudinal (prospective) study of patients with hepatobiliary problems was performed with case follow-up during the entire period of the disease. The etiological characteristic of intrauterine infections and sepsis is given. Basing on clinical, laboratory and instrumental symptoms, it was established that in cases of liver damage as a result of intrauterine infections, hepatobiliary injuries are more often reversible due to the prevalence of degenerative processes without significant hepatocyte necrosis. Therefore, the majority of patients with intrauterine infection on the background of adequate etiological and pathogenetic therapy had a favorable outcome. In bacterial sepsis, newborns most often developed hepatic failure with a fatal outcome in 58 % of cases. Patients were diagnosed with impaired partial functions of the hepatobiliary system as a result of hepatocyte necrosis. A close statistical relationship was established between the hemorrhagic syndrome, with an increase in the activated partial thromboplastin time, prothrombin time, thrombin time rates with respect to bacterial sepsis. Laboratory and instrumental indicators – an increase in the level of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase, decrease in prothrombin index, hypoproteinemia, visualization of the vascular system of the liver, increased density of the parenchyma according to the ultrasound data were in moderate correlation with bacterial sepsis.

**Key words:** *newborn children, intrauterine infection, sepsis, hepatobiliary pathology, liver.*

**Введение.** Инфекционная патология является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности у новорожденных [11, 20]. Наиболее частыми инфекционными заболеваниями являются внутриутробные инфекции (ВУИ) и бактериальный сепсис (БС), которые могут протекать у новорожденных с неспецифическими симптомами и затруднять своевременную диагностику [2, 8, 18, 19]. В последние годы отмечается тенденция к увеличению количества септических больных в технологически развитых странах в отделениях реанимации и интенсивной терапии [9, 10, 13].

ВУИ и БС протекают у новорожденных с вовлечением в патологический процесс разнообразных систем органов [5, 7, 12]. При ВУИ поражение органов чаще обусловлено локализацией в них очага инфекции, а при БС поражение систем органов связано как с ведущим очагом инфекции, так и с органной дисфункцией. Одним из органов, который вовлекается в патологический процесс при инфекционных заболеваниях у новорожденных, является печень [3]. С одной стороны, это связано с участием печени в осуществлении различных функций организма, а с другой – с тропностью многих микроорганизмов к этому органу и условиями попадания возбудителей в отделы гепатобилиарной системы (ГБС). В настоящее время научных работ, посвященных проблеме поражения ГБС у новорожденных при ВУИ и БС, крайне мало. Поэтому особый интерес представляет разработка объективных клинических критериев поражений различных отделов ГБС у новорожденных при этих инфекционных заболеваниях. Подобные исследования необходимы и для прогнозирования течения патологического процесса у пациента, оптимизации лечения.

**Цель:** определить клинические варианты поражений и характер структурных изменений гепатобилиарной системы у новорожденных в зависимости от этиологии инфекционного заболевания.

**Материалы и методы исследования.** Критерием включения новорожденных в исследование стало наличие у пациентов ВУИ и/или БС в сочетании с поражением ГБС. Из исследования были исключены пациенты с ВУИ и/или БС, но с отсутствием клинико-лабораторных симптомов поражения ГБС. В дальнейшем проводили продольное (проспективное) исследование с динамическим наблюдением за новорожденными в течение всего периода заболевания.

Диагностику ВУИ осуществляли на основании наличия у пациентов «TORCH-синдрома» (Toxoplasmosis, Other, Rubella, Cytomegalia, Herpes) [4], то есть совокупности клинических, лабораторных и инструментальных данных, свидетельствующих о хронической перинатальной инфекции небактериальной этиологии. Впоследствии у всех пациентов с TORCH-синдромом предпринимались попытки верифицировать этиологию заболевания на основании интерпретации не прямых (иммуноферментный анализ) и прямых (полимеразная цепная реакция) методов исследования для диагностики ВУИ. Обнаружение с помощью иммуноферментного анализа антител класса М или положительной полимеразной цепной реакции зависело от сроков внутриутробного инфицирования плода и от других факторов. Поэтому в некоторых случаях этиологию ВУИ установить не удавалось.

Для диагностики БС у новорожденных использовали следующий алгоритм. Сначала выявляли пациентов с подозреваемой или документированной инфекцией. При этом подозреваемую инфекцию определяли как клиническую ситуацию, требующую назначения антибиотиков и бактериологического обследования. При документированной инфекции у новорожденных уже имелись микробиологические доказательства бактериальной инфекции на данный момент времени. В дальнейшем у этих новорожденных при наличии синдрома системной воспалительной реакции (SIRS – systemic inflammatory response syndrome) и органной дисфункции выставляли диагноз «сепсис» [1, 6, 14, 15, 16, 17].

Для оценки функционального состояния ГБС использовали общепринятые биохимические тесты, дающие информацию о нарушении парциальных функций печени. Оценку экскреторной функции проводили на основании исследования уровня прямого билирубина. Белково-синтетическую функцию оценивали по уровню общего белка, альбумина, протромбинового индекса, факторов свертывающей системы. Информацию о наличии цитолитического синдрома получали по уровню аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ). Для определения вышеперечисленных показателей использовали биохимический анализатор селективной загрузки по пациентам – Аппарат «Verno» («Hospitex Diagnostics S.r.L.», Италия). Ультразвуковое исследование (УЗИ) гепатобилиарной системы проводили с помощью аппарата «Aloka SSD 4000» («АЛОКА», Япония).

Для оценки взаимосвязи между обследуемыми группами пациентов с ВУИ и БС, а также соответствующими им качественными показателями была проведена статистическая обработка с помощью программы MedCalc Version 18.11.6 («MedCalc Software bvba», Бельгия). Качественные значения указаны в абсолютных числах и процентах. Сравнение осуществляли с использованием критерия  $\chi^2$ . Значения считали достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** Под наблюдением находился 41 новорожденный. Из них доношенных было 17 детей, недоношенных – 24. Все пациенты были разбиты на две группы. В 1 группу включены новорожденные с ВУИ (17 больных), во 2 группу – пациенты с БС (24 ребенка). Этиология ВУИ и БС представлена в таблице 1.

Таблица 1

Этиология ВУИ и БС

1 группа (ВУИ), n (%)	2 группа (БС), n (%)
Неуточненная этиология, 9 (52,9)	Неуточненная этиология, 8 (33,3)
<i>Cytomegalovirus hominis</i> , 4 (23,5)	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , 6 (25)
<i>Ureaplasma urealyticum</i> / <i>Mycoplasma hominis</i> , 3 (17,6)	<i>Enterobacter cloacae</i> , 3 (12,5)
<i>Chlamydia trachomatis</i> , 1 (5,8)	<i>Enterococcus faecalis</i> , 2 (8,33)
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , 2 (8,33)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , 2 (8,33)
	<i>Escherichia coli</i> , 1 (4,1)

Этиологические причины ВУИ представлены небактериальной флорой – вирусами, облигатными внутриклеточными паразитами и прочими возбудителями. В случаях неуточненной этиологии ВУИ основным диагностическим критерием для постановки клинического диагноза был TORCH-синдром, который подразумевал наличие у новорожденного хронической перинатальной инфекции небактериальной этиологии. В данном исследовании отсутствовали пациенты с инфицированием первичными гепатотропными вирусами (вирусы гепатита А, В, С и др.).

В процессе обследования и наблюдения за новорожденными 1 группы были выявлены следующие клинические варианты поражения печени.

У 1 ребенка с ВУИ (*Cytomegalovirus hominis*) отмечалось изолированное нарушение только экскреторной функции печени. При этом основным клиническим симптомом была желтуха с увеличением уровня прямого билирубина более 25,6 мкмоль/л, а при УЗИ наблюдалась визуализация утолщенной стенки желчного пузыря с неоднородностью его содержимого. Изменений со стороны других

функций ГБС не было найдено. Этот клинический вариант поражения ГБС у пациента протекал доброкачественно и благоприятно. По-видимому, в его основе лежали функциональные расстройства ГБС в виде нарушения образования или оттока желчи из желчных капилляров на фоне инфекционного заболевания.

У 16 остальных пациентов с ВУИ клинические варианты поражения ГБС отличались выраженной манифестацией клинических, лабораторных и инструментальных критериев. Практически у всех пациентов выявляли симптомы, свидетельствующие не только о нарушении экскреторной функции печени, но и о нарушении синтеза белка, альбумина, витамин-К-зависимых факторов свертывающей системы. Дисфункция ГБС была обусловлена поражением в большей степени паренхимы печени.

При оценке клинической симптоматики выявлено, что у 17 (100 %) пациентов наблюдалась желтуха с увеличением уровня прямого билирубина; у 13 (76,4 %) детей – гепатомегалия; у 4 (23,5 %) больных – геморрагический синдром (ГС) в виде петехий и экхимозов. Биохимические маркеры поражения ГБС были следующие: повышение уровня АЛТ и АСТ – 10 (58,8 %) пациентов; снижение протромбинового индекса – 8 (47 %) детей; увеличение активированного парциального/частичного тромбoplastинового времени (АПТВ/АЧТВ), протромбинового времени (ПВ), тромбинового времени (ТВ) – 4 (23,5%) пациента; гипоальбуминемия – 3 (17,6 %) ребенка; гипопроteinемия – 2 (11,7 %) пациента. При УЗИ ГБС у 12 (70,5 %) пациентов регистрировали изменения в виде утолщения стенки желчного пузыря, неоднородности его содержимого; у 6 (35,2 %) обследованных отмечали визуализацию сосудистой системы печени.

В 1 группе пациентов с ВУИ отмечено 2 случая летального исхода, который произошел у пациентов с врожденными микоплазмозом и хламидиозом (*Ureaplasma urealyticum* и *Chlamydia trachomatis*). При патологоанатомическом исследовании была подтверждена генерализованная внутриутробная инфекция вышеуказанной этиологии. При этом в обоих случаях на секции отмечено множественное поражение внутренних органов: головного мозга (менингоэнцефалит), сердца (миокардит), легких (интерстициальная пневмония), печени (гепатит). Патоморфологические изменения со стороны печени заключались в преобладании воспалительных и дистрофических изменений с отсутствием выраженного некроза гепатоцитов. Причиной летального исхода у названных пациентов стала полиорганная недостаточность.

Резюмируя полученные результаты по выявленным клиническим вариантам поражения ГБС у новорожденных 1 группы, можно сделать следующий вывод. Поражение ГБС у новорожденных протекает как гепатит, но на фоне генерализованной ВУИ с множественным поражением других органов и систем. Морфологические изменения в паренхиме печени носили обратимый характер в силу преобладания дистрофических изменений с умеренным воспалительным компонентом, без выраженных некробиотических процессов. Поэтому на фоне адекватной этиологической и патогенетической терапии отмечался благоприятный прогноз. Из лекарственных препаратов, оказывающих влияние на функциональное состояние ГБС, пациенты получали Урсодезоксихолевую кислоту (Урсофальк, фирма-производитель «Др. Фальк Фарма ГмбХ», Германия). Этот препарат стимулирует экспрессию белка-транспортера и каналикулярных экспортирующих насосов, ограничивая тем самым накопление токсических компонентов желчи в гепатоците при холестазах. Урсофальк рекомендуется Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины и включен в соответствующие клинические рекомендации для лечения нарушений экскреторной функции печени.

В группе новорожденных с БС отмечены клинические симптомы и лабораторно-инструментальные показатели, свидетельствующие о поражении ГБС, которые трактовались как септический гепатит – один из ведущих очагов сепсиса. В этой группе летальность составила 58 % (14 случаев). Наивысшие цифры летальности зафиксированы при сепсисе грамотрицательной этиологии – 6 пациентов (*Klebsiella pneumoniae* – 2, *Pseudomonas aeruginosa* – 2, *Enterobacter cloacae* – 1, *Escherichia coli* – 1). При неуточненной этиологии заболевания скончалось 5 детей. При сепсисе грамположительной этиологии умерло 3 пациента (*Enterococcus faecalis* – 2, *Staphylococcus epidermidis* – 1).

Клинические варианты поражения ГБС при БС выглядели следующим образом. У 24 (100 %) пациентов отмечалась выраженная желтуха, сопровождающаяся высоким уровнем преимущественно прямого билирубина. У 19 (79,1 %) больных выявлена гепатомегалия. У 17 (70,8 %) пациентов обнаружен ГС, чаще всего в виде легочного или желудочно-кишечного кровотечения.

Биохимические маркеры поражения ГБС были следующие: повышение уровня АЛТ и АСТ отмечалось у 19 (79,1 %) пациентов, снижение протромбинового индекса – у 18 (75 %) пациентов, увеличение АПТВ/АЧТВ, ПВ, ТВ – у 17 (70,8 %) больных, гипоальбуминемия – у 7 (29,1 %) пациентов;

гипопроотеинемия – у 5 (20,8 %) пациентов. При УЗИ ГБС у 22 (91,6 %) пациентов отмечены преимущественные изменения в паренхиме печени (визуализация сосудистой системы, диффузное уплотнение паренхимы, увеличение размеров печени).

У большинства пациентов с сепсисом причиной летального исхода стал ГС, чаще в виде желудочно-кишечного кровотечения, поэтому представляет интерес исследование системы гемостаза. Изменения со стороны гемостаза у пациентов сопровождались увеличением АПТВ/АЧТВ, ПВ, иногда – ТВ.

АПТВ/АЧТВ определяет процесс свертывания при запуске его по внутреннему механизму, отражая суммарное содержание всех факторов внутреннего пути свертывания – от активации фактора XII до образования растворимого фибрина. Как известно, внутренний механизм свертывания связан с массивным поражением эндотелия капилляров в результате воздействия на него бактериальных микроорганизмов. Этот пусковой механизм свертывающей системы характерен для бактериального сепсиса и сопровождается синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС).

ПВ характеризует процесс свертывания по внешнему механизму, определяя сумму факторов свертывания, составляющих внешний путь. Поэтому удлинение протромбинового времени свидетельствует о его дефиците и дефиците других факторов протромбинового комплекса. Запуск свертывающей системы по внешнему пути связан с высвобождением тканевого тромбопластина, уровень которого повышается в крови при массивном разрушении тканей и клеток. Это возможно у пациентов при обширных некротических процессах, в том числе в паренхиме печени, то есть при печеночной недостаточности.

ТВ оценивает конечный результат свертывания. Удлинение ТВ свидетельствует об активации свертывающей системы как по внутреннему, так и по внешнему пути, что отражается на конечном результате свертывания крови с развитием терминальной стадии ГС [7].

С учетом наличия бактериального сепсиса и одновременно септического гепатита у пациентов этой группы провести точную дифференциальную диагностику между ГС печеночного генеза и ДВС II и III стадии практически невозможно, так как увеличение показателей АПТВ/АЧТВ, ПВ, ТВ свойственно обоим синдромам [7]. В любом случае, причиной ГС была печеночная недостаточность тяжелой степени, сопровождающаяся снижением синтеза факторов свертывания и патологическим фибринолизом.

У 14 (58 %) пациентов с БС заболевание закончилось летальным исходом. На вскрытии при септическом гепатите у 8 пациентов в печени морфологически выявляли крупноклеточную инфильтрацию, дистрофические изменения в гепатоцитах и холестаза в желчных капиллярах. Причиной летального исхода у этих детей был синдром полиорганной дисфункции, обусловленный основным заболеванием. У 6 умерших новорожденных с БС при морфологическом исследовании выявлен необратимый некроз гепатоцитов, сопровождающийся клиническим вариантом нарушений всех парциальных функций органа и летальным исходом.

Этот вариант течения септического гепатита был описан в 2015 г. [5], когда были представлены результаты комплексного клинического и лабораторного обследования 6 новорожденных с сепсисом и септическим гепатитом в результате тромбоза нижней полой и воротной вены у младенцев. По характеру входных ворот у всех новорожденных был пупочный сепсис. У этих пациентов при патоморфологическом исследовании выявляли некротический гепатит. Морфологические проявления в печени были в виде необратимых воспалительных, дистрофических изменений по типу некроза гепатоцитов, в сочетании с тотальным поражением всех структур ГБС, в том числе билиарного тракта и соединительнотканной стромы. Непосредственной причиной смерти у этих пациентов стал ГС как результат нарушения синтеза факторов свертывающей системы, повышенного потребления тромбоцитов и патологического фибринолиза.

Сравнительная характеристика клинико-диагностических критериев гепатобилиарных повреждений у пациентов с ВУИ и БС представлена в таблице 2.

Резюмируя полученные результаты по выявленным клиническим вариантам поражения ГБС у новорожденных 2 группы (БС), можно сделать следующий вывод. При бактериальном сепсисе новорожденных, с вовлечением в патологический процесс печени как одного из ведущих очагов сепсиса, возникает инфекционное поражение печени в виде септического гепатита. Бактериальное воспаление вызывает поражение различных отделов ГБС, и прежде всего паренхимы печени, с развитием цитолитического синдрома, сопровождающегося печеночной недостаточностью тяжелой степени и высокой вероятностью летального исхода в случаях тотального некроза гепатоцитов.

**Сравнительная характеристика клинико-диагностических критериев  
гепатобилиарных повреждений у пациентов с ВУИ и БС**

Клинические симптомы, лабораторные и инструментальные показатели	1 группа (ВУИ), n (%)	2 группа (БС), n (%)	Значение критерия $\chi^2$
Желтуха	17 (100)	24 (100)	0,878
Гепатомегалия	13 (76,4)	19 (79,1)	0,0315
ГС	4* (23,5)	17 (70,8)	7,120
Прямая гипербилирубинемия	17 (100)	24 (100)	0,878
Увеличение уровня АЛТ и АСТ	10 (58,8)	19 (79,1)	1,128
Снижение протромбинового индекса	8 (47)	18 (75)	2,253
Увеличение показателей АПТВ/АЧТВ, ПВ, ТВ	4* (23,5)	17 (70,8)	7,120
Гипоальбуминемия	3 (17,6)	7 (29,1)	0,228
Гипопротеинемия	2 (11,7)	5 (20,8)	0,115
Визуализация сосудистой системы печени, усиление плотности паренхимы	6* (35,2)	22 (91,6)	12,117

*Примечания: \* –  $p < 0,05$  – связь между факторным и результативным признаками статистически значима*

Пациентам с поражением ГБС в результате сепсиса и септического гепатита проводили интенсивную терапию, включающую в себя направления, которые с позиции доказательной медицины (система GRADE) продлевают жизнь пациента и снижают уровень летальности.

Все пациенты получали бактерицидные антибиотики широкого спектра действия с учетом чувствительности бактериальной флоры. В большинстве случаев проводили ротацию лекарственных препаратов в зависимости от обнаруженной флоры или отсутствия отчетливой клинико-лабораторной динамики патологического процесса. Больным новорожденным требовалась вазопресорная, кардиотоническая (допамин, добутамин, адреналин, норадреналин) и волевическая (инфузионная терапия) поддержка организма. У большинства пациентов применяли традиционную искусственную вентиляцию легких, а при отсутствии эффекта – высокочастотную осцилляторную вентиляцию легких. При печеночной недостаточности тяжелой степени для поддержания основных парциальных функций печени новорожденным переливали свежемороженную плазму, при необходимости – тромбоцитарную массу, препараты альбумина и другие кровезаменители.

Летальность в группе пациентов с бактериальным сепсисом составила 58 %.

**Заключение.** Клинические варианты повреждений гепатобилиарной системы у новорожденных зависят от этиологии заболевания. При внутриутробных инфекциях из группы TORCH повреждения гепатобилиарной системы носят обратимый характер в результате преобладания дистрофических процессов с отсутствием выраженного цитолиза. В связи с этим у большинства пациентов на фоне адекватной этиологической и патогенетической терапии отмечался благоприятный прогноз.

При бактериальном сепсисе у новорожденных возможно развитие септического гепатита как одного из ведущих очагов заболевания. В этих случаях происходит бактериальное повреждение гепатобилиарной системы, которое протекает с выраженными воспалительными изменениями, субтотальным или тотальным некрозом гепатоцитов и отличается высокой летальностью (58 %). Клинико-диагностические критерии в виде геморрагического синдрома, увеличения активированного парциального/частичного тромбластинового времени, протромбинового и тромбинового времени, визуализации сосудистой системы и усиления плотности паренхимы печени имеют статистически значимую связь ( $p < 0,05$ ) с поражением печени при бактериальном сепсисе.

### Список литературы

1. Александрович, Ю. С. Сепсис новорожденных : учебное пособие для врачей / Ю. С. Александрович, Д. О. Иванов, К. В. Пшениснов. – СПб. : Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 2018. – 176 с.
2. Карапетян, Т. Э. Значение оппортунистической инфекции влагалища в развитии внутриутробной инфекции плода и новорожденного (ретроспективное исследование) / Т. Э. Карапетян, А. Г. Антонов // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 4. – С. 59–63.
3. Кирилочев, О. К. Клинико-диагностические критерии и стандарты терапии печеночной недостаточности у новорожденных : дис. ... д-ра мед. наук / О. К. Кирилочев. – Астрахань, 2008. – 208 с.

4. Кирилочев, О. К. Современное состояние проблемы цитомегаловирусной инфекции у новорожденных / О. К. Кирилочев, А. И. Кибирова, Е. И. Каширская // Астраханский медицинский журнал. – 2015. – Т. 10, № 2. – С. 6–17.
5. Кирилочев, О. К. Тромбоз нижней полой и воротной вены у новорожденных / О. К. Кирилочев // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. – 2015. – Т. 94, № 1. – С. 76–78.
6. Милая, О. В. Клинико-лабораторные проявления врожденных инфекционно-воспалительных заболеваний у детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении / О. В. Милая, О. В. Ионов, А. В. Дегтярева, А. В. Левадная, Д. Н. Дегтярев // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 10. – С. 66–71.
7. Неонатология : национальное руководство / под ред. Н. Н. Володина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 749 с.
8. Перепелица, С. А. Этиологические и патогенетические перинатальные факторы риска внутриутробных инфекций у новорожденных (обзор) / С. А. Перепелица // Общая реаниматология. – 2018. – Т. 14, № 3. – С. 54–67.
9. Руднов, В. А. Сепсис и терагностика на пути к персонализированной медицине / В. А. Руднов, В. В. Кулабухов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2015. – Т. 12, № 6. – С. 60–67.
10. Руднов, В. А. Эволюция представлений о сепсисе : история продолжается / В. А. Руднов, В. В. Кулабухов // Инфекции в хирургии. – 2015. – Т. 13, № 2. – С. 6–10.
11. Самсыгина, Г. А. О предрасполагающих факторах и факторах риска развития неонатального сепсиса и о современных подходах его лечения / Г. А. Самсыгина // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2012. – Т. 91, № 3. – С. 32–37.
12. Самсыгина, Г. А. Сепсис новорожденных / Г. А. Самсыгина, Н. П. Шабалов, А. Г. Талалаев. – М. : Медицина, 2004. – 48 с.
13. Сепсис в начале XXI в. Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Патолого-анатомическая диагностика : практическое руководство. – М. : Издательство НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2004. – 130 с.
14. Angus, D. C. Severe sepsis and septic shock / D. C. Angus, T. van der Poll // N. Engl. J. Med. – 2013. – Vol. 369, № 9. – P. 840–851.
15. Bone, R. C. Toward an epidemiology and natural history of SIRS (systemic inflammatory response syndrome) / R. C. Bone // JAMA. – 1992. – Vol. 268, № 24. – P. 3452–3455.
16. Bone, R. C. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS / R. C. Bone // Crit. Care Med. – 1996. – Vol. 24, № 7. – P. 1125–1128.
17. Bone, R. C. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation / R. C. Bone // Crit. Care Med. – 1996. – Vol. 24, № 1. – P. 163–172.
18. Schlapbach, L. J. Defining pediatric sepsis / L. J. Schlapbach, N. Kissoon // JAMA Pediatr. – 2018. – Vol. 172, № 4. – P. 312–314.
19. Weiss, S. L. Are septic children really just “septic little adults”? / S. L. Weiss, C. S. Deutschman // Int. Care Med. – 2018. – Vol. 44, № 3. – P. 392–394.
20. World Health Statistics: 2010. Geneva : World Health Organization, 2010. – 177 с.

## References

1. Aleksandrovich Yu. S., Ivanov D. O., Pshenisnov K. V. Sepsis novorozhdennykh: uchebnoe posobie dlya vrachev [Sepsis of newborns: a study guide for doctors]. Saint Petersburg, St. Petersburg State Pediatric Medical University, 2018, 176 p.
2. Karapetyan T. E., Antonov A. G. Znachenie opportunisticheskoy infektsii vlagalishcha v razvitii vnutriutrobnoy infektsii ploda i novorozhdennoy (retrospektivnoe issledovanie) [Significance of vaginal opportunistic infections in the development of fetal and neonatal infection (a retrospective study)]. Akusherstvo i Ginekologiya [Obstetrics and Gynecology]. 2010, no. 4, pp. 59–63.
3. Kirilochev O. K. Kliniko-diagnosticheskie kriterii i standarty terapii pechenochnoy nedostatochnosti u novorozhdennykh. Dissertatsiya doktora meditsinskikh nauk [Clinical and diagnostic criteria and standards for the treatment of liver failure in newborns. Thesis of Doctor of Medical Sciences]. Astrakhan', 2008, 208 p.
4. Kirilochev O. K., Kibirova A. I., Kashirskaya E. I. Sovremennoe sostoyanie problemy tsitomegalovirusnoy infektsii u novorozhdennykh [Current state of problem of cytomegalovirus infection in new-borns]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal], 2015, vol. 10, no. 2, pp. 6–17.
5. Kirilochev O. K. Tromboz nizhney poloy i vorotnoy veny u novorozhdennykh [Thrombosis of the vena cava inferior and the vena porta in newborns]. Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo. [Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky], 2015, vol. 94, no. 1, pp. 76–78.
6. Milaya O. V., Ionov O. V., Degtyareva A. V., Levadnaya A. V., Degtyarev D. N. Kliniko-laboratornye proyavleniya vrozhdennykh infektsionno-vospalitel'nykh zabolevaniy u detey s ekstremal'no nizkoy i ochen' nizkoy massoy tela pri rozhdenii [Clinical and laboratory manifestations of congenital infectious and inflammatory diseases in extremely low and very low birth weight infants]. Akusherstvo i Ginekologiya [Obstetrics and Gynecology], 2014, no. 10, pp. 66–71.

7. Neonatologiya. Natsional'noe rukovodstvo [Neonatology. National guide]. Ed. N. N. Volodin. Moscow, Geotar-Media, 2008, 749 p.
8. Perepelitsa S. A. Etiologicheskie i patogeneticheskie perinatal'nye faktory riska vnutriutrobnykh infektsiy u novorozhdennykh (obzor) [Etiologic and Pathogenic Perinatal Factors for the Development of Intrauterine Infections in Newborns (Review)]. Obshchaya reanimatologiya [General Reanimatology], 2018, vol. 14, no. 3, pp. 54–67.
9. Rudnov V. A., Kulabukhov V. V. Sepsis i teragnostika na puti k personalizirovannoy meditsine [Sepsis and teragnostics on the way to personalized medicine]. Vestnik anesteziologii i reanimatologii [Messenger of Anesthesiology and Resuscitation], 2015, vol. 12, no. 6, pp. 60–67.
10. Rudnov V. A., Kulabukhov V. V. Evolyutsiya predstavleniy o sepsise: istoriya prodolzhaetsya [Evolution of concepts of sepsis: the story continues]. Infektsii v Khirurgii [Infection in Surgery], 2015, vol. 13, no. 2, pp. 6–10.
11. Samsygina G. A. O predispolagayushchikh faktorakh i faktorakh riska razvitiya neonatal'nogo sepsisa i o sovremennykh podkhodakh ego lecheniya [About predisposing factors and risk factors for the development of neonatal sepsis and modern approaches to its treatment]. Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo. [Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky], 2012, vol. 91, no. 3, pp. 32–37.
12. Samsygina G. A., Shabalov N. P., Talalaev A. G. Sepsis novorozhdennykh [Neonatal sepsis]. Moscow, Meditsina [Medicine], 2004, 48 p.
13. Sepsis v nachale XXI v. Klassifikatsiya, kliniko-diagnosticheskaya kontseptsiya i lechenie. Patologoanatomicheskaya diagnostika. Prakticheskoe rukovodstvo [Sepsis in the early XXI century. Classification, clinical and diagnostic concept and treatment. Postmortem diagnostics. Manual]. Moscow, Publishing house of Bakulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, 2004, 130 p.
14. Angus D. C., van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. N. Engl. J. Med., 2013, vol. 369, no. 9, pp. 840–851.
15. Bone R. C. Toward an epidemiology and natural history of SIRS (systemic inflammatory response syndrome). JAMA, 1992, vol. 268, no. 24, pp. 3452–3455.
16. Bone R. C. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. Crit. Care Med., 1996, vol. 24, no. 7, pp. 1125–1128.
17. Bone R. C. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. Crit. Care Med., 1996, vol. 24, no. 1, pp. 163–172.
18. Schlapbach L. J., Kissoon N. Defining pediatric sepsis. JAMA Pediatr., 2018, vol. 172, no. 4, pp. 312–314.
19. Weiss S. L., Deutschman C. S. Are septic children really just “septic little adults”? Int. Care Med., 2018, vol. 44, no. 3, pp. 392–394.
20. World Health Statistics: 2010. Geneva: World Health Organization; 2010, 177 p.

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология  
(медицинские науки)

УДК 615.065

DOI 10.17021/2019.14.1.92.101

© О.О. Кирилочев, А.Р. Умерова, Е.А. Денисова,  
И.П. Дорфман, О.К. Кирилочев, 2019

### **ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ КОМБИНИРОВАННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ: ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ АСПЕКТ**

**Кирилочев Олег Олегович**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-960-861-10-46, e-mail: kirilochev@gmail.com.

**Умерова Аделя Равильевна**, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-917-177-60-24, e-mail: adelya\_umerova@mail.ru.

**Денисова Елена Анатольевна**, заведующая детским отделением, ГБУЗ АО «Областная клиническая психиатрическая больница», 414011, г. Астрахань, Началовское шоссе, д. 15, тел.: (8512) 34-80-67, e-mail: okpb@bk.ru.

**Дорфман Инна Петровна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-902-350-32-56, e-mail: inna1977@inbox.ru.