

УДК 618.36:616-053.31]616.2:611.36-06

## СОСТОЯНИЕ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ВНУТРИУТРОБНЫМ ПАРАГРИППОМ 1 И 3 ТИПОВ

А.А.Григоренко<sup>1</sup>, Т.В.Заболотских<sup>1</sup>, И.Н.Гориков<sup>2</sup>, Г.В.Григоренко<sup>1</sup><sup>1</sup>Амурская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения РФ,  
675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95<sup>2</sup>Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН,  
675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

## РЕЗЮМЕ

Изучалось функциональное и морфологическое состояние гепатобилиарной системы у 26 новорожденных на 38–40 неделях гестации и морфология печени у 25 погибших новорожденных с внутриутробным парагриппом 1 и 3 типов (основная группа). Контрольную группу составили 30 здоровых доношенных новорожденных и 25 погибших новорожденных детей. У всех обследованных в сыворотке крови из вены пуповины определялось содержание общего белка, альбумина, общего, прямого и непрямого билирубина, холестерина, липопротеидов высокой плотности, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, а также активности аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы,  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы, лактатдегидрогеназы и щелочной фосфатазы. У детей основной группы по сравнению с контролем не диагностировалось достоверного изменения активности энзимов. Однако наблюдалось повышение концентрации общего билирубина до  $31,3 \pm 1,36$  мкмоль/л (в контроле  $25,4 \pm 1,67$  мкмоль/л,  $p < 0,01$ ), непрямого билирубина до  $29,1 \pm 1,39$  мкмоль/л (в контрольной группе  $23,3 \pm 1,66$  мкмоль/л,  $p < 0,05$ ), а также липопротеидов низкой плотности до  $0,66 \pm 0,04$  ммоль/л (в контроле  $0,53 \pm 0,03$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ). Это может быть обусловлено токсическим влиянием гипоксемии и эндотоксемии на гепатоциты. При патоморфологическом исследовании в печени обнаруживались подкапсульные кровоизлияния, выраженные дистрофические изменения гепатоцитов, умеренное развитие рыхлой волокнистой соединительной ткани и единичные скопления лимфоцитов в портальных трактах.

*Ключевые слова:* новорожденный, гепатобилиарная система, внутриутробный парагрипп 1 и 3 типов.

## SUMMARY

## THE STATE OF HEPATOBILIARY SYSTEM IN NEWBORNS WITH INTRAUTERINE PARAINFLUENZA OF 1 AND 3 TYPES

A.A.Grigorenko<sup>1</sup>, T.V.Zabolotskikh<sup>1</sup>,  
I.N.Gorikov<sup>2</sup>, G.V.Grigorenko<sup>1</sup><sup>1</sup>Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str.,  
Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation<sup>2</sup>Far Eastern Scientific Center of Physiology and  
Pathology of Respiration of Siberian Branch RAMS,  
22 Kalinina Str., Blagoveshchensk,  
675000, Russian Federation

**Functional and morphological state of hepatobiliary system in 26 babies born at the 38–40<sup>th</sup> weeks of gestation and liver morphology in 25 dead newborns with intrauterine parainfluenza of 1 and 3 types (the main group) were studied. The control group consisted of 30 healthy newborns and 25 dead children of perinatal age. The contents of the whole protein, albumin, total, direct and indirect bilirubin, cholesterol, high density lipoproteins, triglycerides as well as the activity of alanine aminotransferase, aspartate transaminase, glutamyltranspeptidase, lactic dehydrogenase, alkaline phosphatase were detected in the blood serum of all examined ones. The children of the main group in comparison with the control one did not have the change of enzymes activity. But they had the increase of the concentration of total bilirubin till  $31.3 \pm 1.36$  mkmole/l (in the control it was  $25.4 \pm 1.67$  mkmole/l,  $p < 0.01$ ), indirect bilirubin till  $29.1 \pm 1.39$  mkmole/l (in the control group it was  $23.3 \pm 1.66$  mkmole/l,  $p < 0.05$ ), as well as of high density lipoproteins till  $0.66 \pm 0.04$  mmole/l (in the control it was  $0.53 \pm 0.03$  mmole/l,  $p < 0.05$ ). This can be explained by the influence of hypoxemia and endotoxemia on hepatocytes. At pathomorphologic study of the liver, subcapsular haemorrhage, intensive dystrophic changes of hepatocytes, moderate development of loose connective tissue and singular clump of lymphocytes in portal tracts were found.**

*Key words:* newborn, hepatobiliary system, intrauterine parainfluenza of 1 and 3 types.

Гепатобилиарная система участвует в регуляции основных гомеостатических функций организма [1, 7, 8], а также в инактивации вирусов и их токсинов при внутриутробном инфицировании новорожденных [2, 3, 4, 5]. Несмотря на известную роль печени в нарушении обменно-метаболических процессов, до настоящего времени остаётся неизученным её состояние у детей перинатального возраста при антенатальной парагриппозной инфекции. Цель работы – изучить состояние гепатобилиарной системы у новорожденных с внутриутробным парагриппом 1 и 3 типов.

## Материалы и методы исследования

С помощью биохимических методов исследования изучалось состояние гепатобилиарной системы у 26 новорожденных и морфологическое строение печени у 25 погибших детей на 38–40 неделях гестации при внутриутробном парагриппе 1 и 3 типов.

У всех новорожденных в сыворотке крови из вены пуповины определялось содержание общего белка (г/л), альбуминов (г/л), общего, непрямого и прямого

билирубина (мкмоль/л), общего холестерина (ммоль/л), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП, ммоль/л), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП, ммоль/л), триглицеридов (ммоль/л), активности аланинаминотрансферазы (АлАТ, МЕ/л), аспаратамино-трансферазы (АсАТ, МЕ/л),  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы (ГГТП, МЕ/л), лактатдегидрогеназы (ЛДГ, МЕ/л) и щелочной фосфатазы (ЩФ, МЕ/л). О нарушении белково-синтетической функции печени судили по изменению содержания в сыворотке крови общего белка и альбуминов, а пигментного обмена – по росту концентрации общего, непрямого и прямого билирубина. На синдром цитолиза указывало обнаружение высокой активности ферментов, локализованных в гепатоцитах (АлАТ, АсАТ), а на синдром холестаза – рост концентрации холестерина, ЛПНП, а также активности ГГТ и ЩФ. Биохимические исследования проводились с помощью стандартных наборов реагентов на анализаторе фирмы «Beckman Coulter, Inc» (США).

Внутриутробная парагриппозная инфекция диагностировалась с помощью реакции торможения гемагглютинации при обнаружении четырехкратного роста титра антител к вирусу в сыворотке пуповинной крови у новорожденных по сравнению с таковым у их матерей (тест-системы ООО «Предприятие по производству диагностических препаратов НИИ гриппа, г. Санкт-Петербург»). Для исключения других респираторных вирусных инфекций в сыворотках крови, полученных в парах «мать-дитя» с помощью реакции торможения гемагглютинации и связывания комплемента, исследовали уровень антител к вирусам гриппа А(Н1N1), А(Н3N2), парагриппа 1 и 3 типов, РС-вирусу и аденовирусу. Для определения специфических антител IgG и IgM к цитомегаловирусу, вирусу простого герпеса 1 типа, хламидиям (*Chlamydia trachomatis*), а также к вирусу гепатита А и В в сыворотках крови у матерей в период родов и у их новорожденных использовались реагенты ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск).

Антиген возбудителя в мазках-отпечатках слизистой носа у детей при рождении выявляли с помощью иммунофлюоресцентного исследования, а РНК/ДНК возбудителя – посредством полимеразной цепной реакции.

При обследовании новорожденных во всех случаях получалось согласие их матерей и соблюдались требования Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (2008 г.) и нормативных документов «Правила клинической практики в Российской Федерации», утвержденных Приказом МЗ РФ №266 от 19.06.03.

У 25 погибших детей 38-40 недели гестации диагноз антенатальной вирусной инфекции подтверждали посредством обнаружения четырехкратного роста титра антител в их пуповинной крови по сравнению с титром антител к вирусу парагриппа 1 и 3 типов в крови у их матерей, у 16 – с помощью иммунофлюоресцентной визуализации вирусного антигена в слизистой носа, а у 7 – посредством полимеразной цепной реакции. Причиной смерти у детей являлась внутри-

утробная вирусная инфекция (ателектатическая пневмония, внутриутробная пневмония и гепатит), которая диагностировалась при обнаружении очагов воспаления в плаценте и внеплацентарных оболочках (хориоамнионит у 10, децидуит у 7 и внеплацентарный хориоамнионит у 8 погибших). Во всех наблюдениях отмечались признаки антенатальной гипоксии, обусловленной развитием компенсированной (у 20), субкомпенсированной (у 4) и декомпенсированной (у 1) хронической плацентарной недостаточности.

Контролем явились биохимические показатели у 30 здоровых доношенных детей, а также морфологическое строение печени у 25 погибших новорожденных 38-40 недельного возраста, матери которых не имели респираторной вирусной инфекции и обострения хронической соматической патологии в период беременности. Основной причиной их смерти являлась родовая травма.

У погибших новорожденных фиксация кусочков печени осуществлялась в 10% нейтральном формалине. Общий план строения органа изучали после окрашивания гистологических срезов гематоксилином Бемера-эозином, а выявление коллагеновых волокон – при окрашивании по ван Гизону.

При оценке достоверности различий значений сравниваемых параметров между разными выборками использовались непарный критерий Стьюдента и точный критерий Фишера.

#### Результаты исследования и их обсуждение

У новорожденных с антенатальной парагриппозной инфекцией оценка по Апгар на 1 минуте составила  $6,8 \pm 0,29$  балла (в контроле  $8,3 \pm 0,17$  балла,  $p < 0,001$ ), а на 5 минуте –  $7,9 \pm 0,27$  балла (в контроле  $8,4 \pm 0,16$  балла,  $p < 0,001$ ). У 4 (15,4%) пациентов отмечалась асфиксия средней степени тяжести, у 1 (3,8%) – анемия легкой степени, у 2 (7,7%) – гипербилирубинемия, у 2 (7,7%) – везикулёз, у 1 (3,8%) – респираторный дистресс-синдром легкой степени, у 6 (23,1%) – церебральная ишемия легкой степени, а у 3 (11,5%) – церебральная ишемия средней степени тяжести.

У детей в основной группе по сравнению с контролем в сыворотке пуповинной крови не отмечалось достоверного изменения содержания общего белка и альбумина. В то же время у антенатально инфицированных новорожденных повышалась концентрация общего и непрямого билирубина, что можно объяснить влиянием гипоксии и эндотоксемии на их гепатобилиарную систему (табл. 1).

При антенатальном парагриппе 1 и 3 типов у новорожденных, по сравнению со здоровыми детьми, в сыворотке крови из вены пуповины не определялись существенные различия активности АлАТ, АсАТ, ГГТ, ЛДГ и ЩФ, что указывало на слабо выраженное гепатотропное влияние данного возбудителя (табл. 2).

Оценка липидного спектра у детей перинатального возраста с отягощенным инфекционным анамнезом по сравнению с контролем не показала достоверных различий концентрации холестерина, ЛПВП и триглицеридов (табл. 3). Однако у больных детей наблюдалось

статистически достоверное ( $p < 0,05$ ) увеличение содержания ЛПНП.

Следует отметить, что обнаруженное нами повышение содержания общего и непрямого билирубина в пуповинной крови у новорожденных с внутриутробной вирусной инфекцией может быть связано: 1) с гиперпродукцией билирубина; 2) с нарушением

конъюгации билирубина; 3) с увеличением реабсорбции билирубина в кишечнике [1]. При этом нельзя исключать значение внутриутробной инфекции в повышении концентрации билирубина в результате усиления гемолиза под влиянием антенатальной гипоксии и эндотоксемии [2, 3].

Таблица 1

**Состояние белково-синтетической и пигментной функций печени у новорожденных с внутриутробным парагриппом 1 и 3 типов ( $M \pm m$ )**

Показатели	Основная группа	Контрольная группа	p
Общий белок, г/л	57,2±1,53	60,3±1,24	>0,05
Альбумины, г/л	34,8±1,16	37,1±1,05	>0,05
Общий билирубин, мкмоль/л	31,3±1,36	25,4±1,67	<0,01
Непрямой билирубин, мкмоль/л	29,1±1,39	23,3±1,66	<0,05
Прямой билирубин, мкмоль/л	2,2±0,11	1,97±0,11	>0,05

Таблица 2

**Активность ферментных систем печени (МЕ/л) у новорожденных с внутриутробным парагриппом 1 и 3 типов ( $M \pm m$ )**

Показатели	Основная группа	Контрольная группа	p
АлАТ	14,8±1,41	16,7±2,10	>0,05
АсАТ	28,7±1,29	24,6±2,18	>0,05
ГГТП	130,0±15,98	126,4±8,50	>0,05
ЛДГ	241,2±7,63	226,5±10,03	>0,05
ЩФ	140,8±11,25	141,6±6,39	>0,05

Таблица 3

**Содержание липидов в сыворотке крови (ммоль/л) у новорожденных с внутриутробным парагриппом 1 и 3 типов ( $M \pm m$ )**

Показатели	Основная группа	Контрольная группа	p
Холестерин	1,91±0,10	1,99±0,10	>0,05
ЛПВП	1,02±0,10	1,22±0,07	>0,05
ЛПНП	0,66±0,04	0,53±0,03	<0,05
Триглицериды	0,40±0,03	0,42±0,04	>0,05

Установлено, что при воздействии в период внутриутробного развития в родах стрессовой реакции наблюдалось напряжение липидного обмена, которое сопровождалось липолизом у новорожденных [6]. В проведенных нами исследованиях сочетанное влияние антенатальной инфекции и родового стресса могут приводить к активации перекисного окисления липидов, нарушению функционального состояния гепатоцитов и к повышению уровня липопротеидов низкой плотности у детей при рождении.

При патоморфологическом анализе у 9 (36%) погибших детей основной группы под капсулой печени выявлялись мелкие подкапсульные кровоизлияния, а у 6 (24%) – резко выраженное полнокровие на поперечном срезе органа. В контрольной группе такие изменения установлены, соответственно, у 1 (4,2%) ребенка ( $p < 0,05$ ), и у 3 (12,5%) детей ( $p > 0,05$ ). Вирусная инфекция в 7 (28%) случаях сопровождалась выраженным отеком и утолщением капсулы печени за счет разволокнения, повышения извитости значительного количества коллагеновых волокон (в контрольной группе – у 3 (12,5%) детей,  $p > 0,05$ ).

Внутриутробный парагрипп 1 и 3 типов у 12 (48%) новорожденных приводил к выраженным нарушениям общего плана строения долек, в результате альтеративных изменений клеток печени, стенки кровеносных сосудов, желчных протоков и рыхлой волокнистой

соединительной ткани портальных трактов. В гепатоцитах наблюдались вакуолизация цитоплазмы, гиперхромия ядра, кариорексис и кариолизис. Аналогичные морфологические изменения в печени у детей с несложнённым вирусной инфекцией антенатальным онтогенезом обнаруживались только в 2 (8,3%) случаях ( $p < 0,05$ ). В основной группе у 9 (36%) погибших в печени отмечалось увеличение просвета центральной вены (в контроле – у 1 (4,2%) детей,  $p < 0,05$ ), наблюдалось расширение и полнокровие синусоидов. Частой морфологической находкой в просвете центральных вен являлись десквамированные эндотелиоциты и редко – тромботические массы. У 15 (60%) погибших резко выраженные дистрофические изменения выявлялись в центрально расположенных гепатоцитах (в контрольной группе – у 3 (12,5%) детей,  $p < 0,05$ ). В портальных трактах часто отмечались резко выраженный отек рыхлой волокнистой соединительной ткани, умеренное полнокровие артерий и альтеративные процессы в эпителии желчных протоков. Только в 4 (16%) случаях наблюдалась избыточная коллагенизация, а также скопления лимфоцитов в рыхлой волокнистой соединительной ткани, которые не обнаруживались в печени у детей контрольной группы, и являлись гистологическими маркерами воспалительного процесса [6]. Таким образом, нарушение патоморфологического строения неонатальной печени при внутриутробном

парагриппе 1 и 3 типов может изменять её пигментную и липидсинтезирующую функции.

### Выводы

1. В пуповинной крови у новорожденных с внутриутробным парагриппом 1 и 3 типов по сравнению со здоровыми детьми наблюдается рост концентрации общего и непрямого билирубина на фоне отсутствия достоверных изменений содержания общего белка, альбуминов и активности энзимов, определяющих функционирование их гепатобилиарной системы.

2. При антенатальном парагриппе 1 и 3 типов в крови из вены пуповины возрастает концентрация липопротеидов низкой плотности, что может быть обусловлено влиянием респираторных вирусов на механизмы регуляции липидсинтезирующей функции печени.

3. Морфологически при внутриутробном парагриппе 1 и 3 типов у новорожденных наиболее часто выявляются подкапсульные геморрагии, альтеративные изменения гепатоцитов, умеренное развитие рыхлой волокнистой соединительной ткани и единичные скопления лимфоцитов в портальных трактах.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Володин Н.Н., Дегтярева А.В., Дегтярев Д.Н. Основные причины желтух у новорожденных детей и принципы дифференциальной диагностики // Рос. вестник перинатол. и педиатр. 2004. Т.49, №5. С.18–23.

2. Гориков И.Н., Резник В.И. Состояние здоровья новорожденных и морфология плаценты при внутриутробной микст-вирусной респираторной инфекции // Дальневост. журн. инфекц. патол. 2008. №12. С.51–55.

3. Гориков И.Н., Резник В.И. Морфологическое строение плаценты и состояние здоровья новорожденных с внутриутробным гриппом В // Дальневост. журн. инфекц. патол. 2008. №13. С.36–40.

4. Гориков И.Н., Костромина Н.О., Резник В.И. Клиническая характеристика церебральной ишемии у новорожденных от матерей, перенесших различные острые респираторные вирусные инфекции в период беременности // Дальневост. журн. инфекц. патол. 2010. №16. С.73–76.

5. Влияние обострения хронического необструктивного и обструктивного бронхита вирусной этиологии

у женщин во II триместре беременности на состояние церебрального кровотока у их новорожденных / И.Н.Гориков [и др.] // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2012. Вып.46. С.48–51.

6. Долгая Н.Г., Григоренко А.А., Савинова Т.А. Морфологические и морфометрические изменения печени у больных с хроническим вирусным гепатитом В и С // Дальневост. мед. журн. 2008. №4. С.30–31.

7. Состояние функции печени у новорожденных с различными синдромами, развивающимися в раннем постнатальном периоде / А.С.Попова [и др.] // Вопросы гинекол., акуш. и перинатол. 2009. Т.8, №4. С.28–30.

8. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции. Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений: практическое руководство. СПб.: Элби СПб., 2002. 352 с.

### REFERENCES

1. Volodin N.N., Degtyareva A.V., Degtyarev D.N. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2004; 49(5):18–23.

2. Gorikov I.N., Reznik V.I. *Dal'nevostochnyy zhurnal infektsionnoy patologii* 2008; 12:51–55.

3. Gorikov I.N., Reznik V.I. *Dal'nevostochnyy zhurnal infektsionnoy patologii* 2008; 13:36–40.

4. Gorikov I.N., Kostromina N.O., Reznik V.I. *Dal'nevostochnyy zhurnal infektsionnoy patologii* 2010; 16:73–76.

5. Gorikov I.N., Nakhamchen L.G., Kostromina N.O., Sudakov A.G. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2012; 46:48–51.

6. Dolgaya N.G., Grigorenko A.A., Savinova T.A. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* 2008; 4:30–31.

7. Popova A.S., Krupitskaya L.I., Dubrovskaya V.P., Gornostaeva A.B. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* 2009; 8(4):28–30.

8. Tsinzerling V.A., Mel'nikova V.F. *Perinatal'nye infektsii. Voprosy patogeneza, morfologicheskoy diagnostiki i kliniko-morfologicheskikh sopostavleniy: prakticheskoe rukovodstvo* [Perinatal infections. The questions of pathogenesis, morphological diagnostics and clinical-morphological comparisons: practical manual]. St. Petersburg: Elbi SPb; 2002.

Поступила 08.07.2014

Контактная информация

Алексей Александрович Григоренко,

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии,

Амурская государственная медицинская академия,

675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95.

E-mail: amurgma@list.ru

Correspondence should be addressed to

Aleksey A. Grigorenko,

MD, PhD, Professor, Head of Department of Pathological Anatomy,

Amur State Medical Academy,

95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: amurgma@list.ru