

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ ПРИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ КАНДИДОАССОЦИИРОВАННЫХ ПОЛИМИКРОБНЫХ ИНФЕКЦИЯХ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА

И.Я. Извекова, А.П. Надеев, В.А. Шкурупий

Новосибирская государственная медицинская академия, ГУ Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН Новосибирск, Россия

© Коллектив авторов, 2005

Проведено клинико-морфологическое сопоставление изменений в печени 45 умерших новорожденных в зависимости от этиологии и длительности течения инфекционного заболевания. Установлено, что общую выраженность деструктивных изменений в печени при кандидозном суперинфицировании определяло не столько присутствие микобиоты, сколько наличие первичной иммуносупрессии. В группах с бактериальной и бактериально-кандидозной инфекциями манифестность клинических симптомов сочеталась с выраженными деструктивными изменениями в печени. В группах с выявленными методом ПЦР в тканях возбудителями TORCH-комплекса с последующим бактериальным и бактериально-кандидозным инфицированием морфологическая картина характеризовалась минимальными деструктивными изменениями в паренхиме печени. При бактериально-кандидозном инфицировании на фоне внутриутробных инфекций TORCH-комплекса репаративная регенерация в печени была менее выраженной, чем при полимикробной инфекции в сочетании с кандидозной.

Ключевые слова: внутриутробные полимикробные инфекции, новорожденные, морфология поражений печени

CLINICO-MORPHOLOGICAL FEATURES OF LIVER AFFECTION IN CHILDREN AT GENERALIZED CANDIDOSIS-ASSOCIATED POLIMICROBIAL INFECTIONS DURING PERINATAL PERIOD

I. Ya. Isvekova, A. P. Nadeev, V.A. Shkurupiy

Novosibirsk State Medical Academy, SM Scientific Center of Clinical and Experimental Medicine SD RAMS, Novosibirsk, Russia

© Collective of authors, 2005

Clinico-morphological comparison of liver changes in 45 died newborns in dependence on ethiology and duration of infectious diseases is conducted. It is stated that total manifestation of liver destructive changes at candidosis superinfection is defined, in most degree, by presence of the primary immunosuppression but not mycobiota. At bacterial and bacterial-candidosis infections, manifestation of clinical symptoms is associated with the evident liver destructive changes. In groups with a causative agent of TORCH-complex, revealed by PCR-method in tissue following bacterial and bacterial-candidosis infection, a morphological picture is characterized by minimum destructive changes in liver parenchyma. At bacterial-candidosis infection at the background of intrauterine infections TORCH-complex, liver reparative regeneration is less at polymicrobial infections in combination with candidosis.

Key words: inside mother's womb polymicrobial infections, morphology of hepar's affects, new-borns

Одно из ведущих мест в структуре перинатальной заболеваемости и смертности занимают инфекционные заболевания: частота перинатальных инфекций (ПИ), по данным разных авторов [1-3], колеблется от 6 до 53%, достигая 70% среди недоношенных детей. Истинное значение ПИ среди причин смертности от генерализованных инфекций остается недостаточно изученным и противоречивым, так как в подавляющем большинстве случаев посмертное микробиологическое, особенно — вирусологическое, исследования не проводят [4-6]. Известно, что основными возбудителями инфекций плода и новорожденного являются микроорганизмы условно-патогенной группы, инфекции TORCH-комплекса (термин предложен в 1971 г. Андре Намиас для отражения этиологии внутриутробных инфекций новорожденных: Т — токсоплазмоз, О — другие /сифилис, хламидиоз, листериоз, микоплазмоз и т.д.), R — краснуха, С — синдром диссеминированного внутрисосудистого

свертывания, Н 0 герпетическая инфекция), а также микоплазмы, грибы и вирусы [1-3, 6]. Наличие иммунодефицитных состояний при заболеваниях новорожденных, особенно — недоношенных, способствует развитию оппортунистических, в том числе, и грибковых инфекций. В общей структуре инфекционных заболеваний новорожденных детей в России кандидоз достигает 15% [7]. По данным Столл, грибы ответственны за 12% позднего сепсиса, наиболее часто при этом выявляют *Candida albicans*. Кроме того, в современных условиях при ПИ часто обнаруживают несколько возбудителей, что квалифицируют как полимикробную инфекцию [6-8].

Развитие ПИ во многом определяется состоянием иммунной системы плода и новорожденного. Система мононуклеарных фагоцитов обеспечивает неспецифические механизмы иммунной защиты, ее наиболее крупный отдел находится в печени, где сосредоточено до 70% резидентных макрофагов — клеток Купфера [9]. Учитывая, что одним из основных путей инфицирования плода с наибольшим повреждающим действием на его органы и ткани, является гематогенный, и первым органом на пути инфекта при этом оказывается печень, то, вероятно, что степень ее повреждения и способность к репаративной регенерации могут влиять на течение и исход ПИ.

Целью исследования было изучение характера клинических и морфологических проявлений в печени умерших новорожденных при генерализованных кандидоассоциированных полимикробных инфекциях перинатального периода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено клиническое наблюдение и анализ историй болезни 45 умерших новорожденных и детей первых месяцев жизни, инфекционное заболевание которых манифестировало в раннем постнатальном периоде. Дети находились на лечении на втором этапе выхаживания в отделении патологии новорожденных и отделении реанимации муниципальной клинической больницы № 3 г. Новосибирска в 1998-2003 гг. С учетом наибольшей распространенности возбудителей, вызывающих ПИ, в тканях погибших (печень, мозг, легкие, почки) методом полимеразной цепной реакции выявляли ДНК вирусов простого герпеса, цитомегаловирусов, вирусов краснухи, возбудителей хламидиоза (*Chlamydia trachomatis*), микоплазмоза (*Mycoplasma hominis*), уреоплазмоза (*Ureaplasma urealyticum*) и токсоплазмоза (*Toxoplasma gondii*) с использованием тест-систем «Вектор-ЦМВ-ДНК-ампли-100», «Вектор-ВПГ-ДНК-ампли-100» и т.д. Всем погибшим детям проводили также микробиологический и микологический мониторинг на протяжении заболевания.

При жизни инфекция TORCH-комплекса была диагностирована у 20% детей, при этом непосредственной причиной смерти послужила генерализованная инфекция полимикробной природы с верифицированной бактерио- и кандидемией. При посмерт-

ном исследовании тканей и органов на присутствие возбудителей TORCH-инфекций инфицирование было установлено у 62,5% детей, погибших от генерализованных бактериальных и бактериально-кандидозных инфекций, что значительно превышает показатель прижизненной диагностики TORCH. В структуре бактериальных возбудителей доминировали грам-положительные бактерии: *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *Streptococcus agalactiae*, *S. faecalis*, *S. pyogenes*. Среди грам-отрицательных возбудителей лидировали неферментирующие бактерии — *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter species* и др. При микробиологическом мониторинге через каждые 10 дней выявляли обсемененность грибами преимущественно рода *Candida* (*C. albicans*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*), которая значительно нарастала в динамике. Так, при 2-ом и 3-ем контроле грибы рода *Candida* определяли соответственно в 45 и 57% исследованного материала со слизистых оболочек, 41 и 65% — из кишечника, в 91% исследований мочи (2-ой контроль). При подобной колонизации, как известно, резко возрастает риск развития кандидемий. Положительная гемокультура имела место в 47% исследований крови, при этом кандидемии при 2-ом и 3-ем контроле наблюдали в 22% и 26%, соответственно.

Для проведения сравнительного анализа анамнестических, клинических и морфологических данных в зависимости от этиологических причин инфекции, приведшей к смерти, были выделены следующие группы: 1. генерализованные инфекции бактериальной этиологии — 15 детей (33,3%); 2. генерализованные инфекции полимикробной природы: сочетание TORCH-возбудителей и бактериальной инфекции — 8 детей (17,9%); 3. генерализованные инфекции полимикробной природы: сочетание TORCH-возбудителей, бактериальной и кандидозной инфекции — 14 детей (31,1%); 4. генерализованные бактериально-кандидозные инфекции — 7 детей (13%). Контрольную группу составили 10 плодов при нормально протекавшей беременности, прерванной по медицинским показаниям (неврологические расстройства у матери, юная первородящая и другие) при сроке гестации 27 недель путем амниоцентеза с последующим введением простагландинов, с отрицательными результатами тканей на возбудителей.

Секционный материал исследовали в течение суток после смерти новорожденных и плодов. Образцы печени фиксировали в 10% нейтральном формалине. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону. С помощью окулярной сетки из 25 квадратов определяли объемную плотность (Vv) дистрофически измененных гепатоцитов, очагов некрозов и деструктивных изменений (сумма дистрофических и некротических изменений) в паренхиме печени, численную плотность (Nai) двуядерных гепатоцитов [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При клиническом обследовании для детей 1-й группы, родившихся с бактериальным инфицированием (в 46,6% — доношенные дети), было характерно (табл. 1) прогрессивное ухудшение состояния в течение первых и вторых суток жизни. У 12 детей (80%) в раннем неонатальном периоде проводили реанимационные мероприятия, 6 детей (40%) уже с первых суток жизни находились на ИВЛ. У них преваляровал синдром дыхательных расстройств (100%) с признаками ранней пневмонии новорожденных (60%) в сочетании с ранним появлением желтухи (66,7%), отечным синдромом и очагами гнойной инфекции. В анализе крови чаще, чем в других группах, выявляли лейкоцитоз с абсолютным нейтрофилезом.

Таблица 1.

Сравнительный анализ состояния новорожденных в раннем неонатальном периоде

Характер патологии	Группа 1. N = 15 Абс.число (%)	Группа 2. N = 8 Абс.число (%)	Группа 3. N = 14 Абс.число (%)	Группа 4. N = 7 Абс.число (%)
Состояние после рождения:				
средней степени тяжести	5 (33%)	3 (37,5%)	3 (21,4%)	3 (42,8%)
тяжелое	8 (53,3%)	3 (37,5%)	7 (50%)	2 (28,5%)
очень тяжелое	2 (13,3%)	2 (25%)	2 (14,3%)	2 (28,5%)
Цианоз:				
акроцианоз	9 (60%)	2 (25%)	6 (42,8%)	2 (28,5%)
диффузный цианоз	3 (20%)	2 (25%)	2 (14,3%)	1 (14,3%)
Меконияльная аспирация	2 (13,3%)	-	1 (7%)	-
Дыхательная недостаточность	100%	62,5%	71,4%	100%
РДС	4 (26,6%)	4 (50%)	6 (42,8%)	100%
Апноэ с рождения	2 (13,3%)	2 (25%)	4 (28,6%)	
Влажные и крепитирующие хрипы в легких	9 (60%)	5 (62,5%)	5 (35,7%)	3 (42,8%)
Отечный синдром	7 (46,7%)	2 (25%)	5 (35,7%)	3 (42,8%)
Гнойные очаги:	40%	0%	28,6%	-
омфалит	5 (33%)	-		
конъюнктивит	2 (13,3%)	-	2 (14,3%)	
Неврологическая симптоматика	66,6%	37,5%	71,4%	100%
Гиперрефлексия	2 (13,3%)	-	1 (7%)	
Синдром угнетения и гипорефлексия	8 (53,3%)	3 (37,5%)	9 (64,3%)	100%
Геморрагический синдром	13,3%	100%	28,6%	42,8%
Легкий кожно-геморрагический синдром (ЛКГС)	2 (13,3%)	2 (25%)	2 (14,3%)	2 (28,5%)
желудочные кровотечения	-	2 (25%)		-
ДВС	1 (6%)	1 (12,5%)		-
Внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) различной степени	-	4 (50%)	2 (14,3%)	1 (14,3%)
Желтуха в 1–2-е сутки жизни	10 (66,7%)	3 (37,5%)	10 (71,4%)	2 (28,5%)
Исследование общего анализа крови				
анемия	2 (13,3%)	3 (37,5%)	3 (21,4%)	-
лейкоциты (M±m) 10 ⁹ /л	22,07±5,9*	11,38±3,4	13,25±4,14	11,14±4,2
нейтрофилы (M±m) %	68,7±12,03	62,16±12,1	45,4±13,1*	51,2±13,8

В 1-ой группе 5 пациентов (33%) погибли в периоды от нескольких часов до 3–4-х суток жизни при явлениях острой септицемии и инфекционно-токси-

ческого шока. Заболевание протекало остро, с симптомами прогрессирующего токсикоза, фебрильной лихорадкой в первые часы, без четкой локализации первичного очага инфекции. На фоне инфекционно-токсического шока лихорадка сменялась нормотермией, появлялась и быстро нарастала гепатомегалия, присоединялся ДВС-синдром (синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания). В гемограмме наблюдали тенденцию уменьшения лейкоцитоза и развития лейкопении со сдвигом формулы крови влево до юных форм. При биохимическом обследовании выявляли маркеры цитолиза, отражающие нарушение целостности клеточных мембран, с увеличением активности АлТ и АсТ в 10–15 раз; признаки недостаточности синтетических процессов в печени (снижение ПТИ /протромбиновый индекс/, альбумина); воспалительного синдрома (увеличение в крови содержания белков острой фазы, диспротеинемия). 10 пациентов 1-й группы (67%) погибли в отдаленные периоды (с 7-го по 48-й день жизни) при явлениях подострой прогрессирующей септикопиемии с формированием локальных гнойных очагов (перитонит, менингоэнцефалит). В течение всего заболевания у них сохранялась нормальная или субфебрильная температура, прогрессировали потеря веса, синдром угнетения, гепатоспленомегалия, отмечали затяжную желтуху при невысокой билирубинемии, уменьшалась выраженность лейкоцитоза (с $22,8 \pm 5,8 \cdot 10^9/\text{л}$ до $9,9 \pm 4,5 \cdot 10^9/\text{л}$). Маркеры цитолиза (АлТ, АсТ) повышались в 1,5–4 раза, нарушение синтетических процессов в печени нарастали в динамике.

Морфологическая картина поражения печени коррелировала с клинической картиной. При микроскопическом исследовании печени отмечали дисконкомпексацию гепатоцитов, признаки средне-, крупноквовакуольной дистрофии до образования перстневидных клеток, очаги микронекрозов. Синусоиды сужены, наблюдали гиперплазию и гипертрофию синусоидальных клеток. Портальные тракты были отечны, инфильтрованы преимущественно лимфоцитами, макрофагами с примесью нейтрофилов, эозинофилов. Внутри долек определяли макрофагальные инфильтраты. В отдельных случаях наблюдали выраженный холестаза. Объем деструктивных изменений в паренхиме печени (табл. 2) в этой группе был большим, чем во 2-й и 3-й группах, в 1,8 раз и в 7 раз — в сравнении с контрольной группой; объем некрозов в 1-й группе превышал аналогичный показатель во 2-й группе в 1,7 раза, а в сравнении с группой контроля — в 4 раза. Величина численной плотности двуядерных гепатоцитов, отражающая репаративную регенерацию в печени, не отличалась от аналогичных во 2-й и 3-й группах, а в сравнении с контрольной и 4-й группами была меньшей в 1,4 раза. Вероятно, что при бактериальном инфицировании прямое повреждающее действие инфекта обусловило выраженную альтерацию паренхимы печени и, как следствие, некрозов паренхимы, низкий уровень репаративной регенерации, соответствующую

Таблица 2.

Результаты морфометрического исследования печени умерших новорожденных (M±m)

Исследуемый параметр	Контрольная группа	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
		Бактериальная инфекция	TORCH + бактерии	TORCH + бактерии + грибы	Бактерии + грибы
Двухядерные гепатоциты (Nai)	4,75±0,52	3,31±0,21*	3,82±0,42	3,29±0,31*	4,25±0,32a
Зоны некрозов (Vv)	4,11±1,10	16,37±1,09*	11,68±1,44a*	14,61±2,34*	11,84±1,56*
Дистрофические изменения гепатоцитов (Vv)	7,86±1,30	68,58±1,59*	57,5±2,51a*	54,23±2,34a*	85,69±1,9 abc*
Зоны деструктивных изменений (Vv)	11,97±1,22	84,95±2,68*	69,18±3,95a*	68,83±3,91a*	97,53±3,46 abc*

Примечание: «а» обозначены достоверные различия в сравнении с 1-й группой (p<0,05); «b» — в сравнении с 2-й группой (p<0,05); «с» — в сравнении с 3-й группой (p<0,05); «*» — в сравнении с контрольной группой (p<0,05).

клиническую картину с высокими показателями печеночной недостаточности.

Динамика развития заболевания у детей 2-й и 3-й групп отличалась от таковой у детей 1-й группы: 87,5% детей этих групп родились недоношенными, в том числе с глубокой недоношенностью — 62,5% (табл. 1). Во 2-й и 3-й группах все дети, родившиеся в состоянии средней степени тяжести, на 4-6 сутки жизни были выписаны из роддома, но уже через 1–4 суток, в связи с ухудшением состояния, были вновь госпитализированы в стационар. Только у 1 ребенка 2-й группы в первые сутки жизни наблюдали ухудшение состояния от тяжелого до очень тяжелого с переводом на искусственную вентиляцию легких. У детей 2-й группы, наряду с синдромом дыхательных расстройств (62,5%), чаще наблюдали геморрагический синдром (100%).

Во 2-й группе бактериальная инфекция присоединялась к TORCH-инфекции. Только 1 новорожденный в этой группе родился доношенным с интранатальным инфицированием вирусом простого герпеса, с развитием геморрагически-некротического энцефалита, который протекал в течение 70 дней, завершившись обширной деструкцией мозгового вещества. У остальных 7 детей (89%) (недоношенные II–IV степени) постмортально выявлено наличие цитомегаловируса как в виде моноинфекции, так и коинфекции с токсоплазмозом и хламидиями. При жизни у них верифицирована бактериемия (*Staph. epidermidis*, *Strept. faecalis*). Заболевание сопровождалось преимущественно нормальной температурой, желтухой и доминирующим в клинической картине геморрагическим синдромом (обширные кровоизлияния в паренхиму и желудочки мозга, субарахноидальные кровоизлияния, геморрагическая пневмония). Маркеры цитолиза (АлТ, АсТ, ЛДГ) повышались в 1,5–3 раза, нарушения синтетических процессов в печени нарастали в динамике, сопровождаясь диспротеинемией как гипо-, так и гипергликемией.

У детей в 3-ей группе заболевание протекало более длительно (от 20 до 80 дней), постепенно приобретая полимикробный характер: у 28,5% детей TORCH-возбудители обнаружены при жизни, у 72% — выявлены при постмортальном исследовании. Детей госпитализировали в стационар с признаками

бактериальной инфекции и бактериемии, которая сопровождалась токсикозом с гемодинамическими нарушениями, ДВС-синдромом, фебрильной лихорадкой, лейкоцитозом ($21,7 \pm 4,8 \cdot 10^9/\text{л}$), гепатомегалией или гепатолиенальным синдромом с выраженным синдромом цитолиза (АлТ, АсТ повышались в 10 и более раз). В дальнейшем присоединялась кандидозная инфекция. На фоне проводимой терапии исчезали лихорадочная реакция (заболевание в дальнейшем протекало преимущественно с нормальной температурой) и лейкоцитоз ($7,06 \pm 2,3 \cdot 10^9/\text{л}$), быстро уменьшался цитолиз (однако, АлТ и АсТ сохранялись повышенными в 2-5 раз, у 48% больных активность АсТ становилась выше активности АлТ). В дальнейшем заболевание приобретало волнообразное течение, неуклонно прогрессировал септикопиемический компонент, нарастал гепатолиенальный синдром (при отсутствии выраженного цитолитического компонента), в 50% развивалось гипотрофическое состояние.

Гистологическая картина и результаты морфометрического исследования в 2-й группе (табл. 2) соответствовали клинической картине, в которой отсутствовали признаки острого течения инфекционного заболевания. При микроскопическом исследовании печени отмечали признаки средне-, мелковакуольной дистрофии, очаги микронекрозов. Синусоиды были расширены, отмечали гиперплазию синусоидальных клеток. Портальные тракты были отечны, слабо инфильтрированы преимущественно лимфоцитами, макрофагами. В 3-й группе при гистологическом исследовании печени детей отмечали неравномерное полнокровие сосудов, очаги микрокровоизлияний, в синусоидах — гомогенную розовую жидкость, лейкостаз; гепатоциты были в состоянии крупно-, средне- мелковакуольной дистрофии вплоть до баллонной, обнаруживали очаги микронекрозов гепатоцитов. Внутри долек наблюдали макрофагальные инфильтраты. Портальные тракты были отечны, умеренно инфильтрированы преимущественно лимфоцитами, макрофагами, нейтрофилами. В отдельных случаях портальные тракты были склерозированы. Отмечали признаки внутрипеченочного холестаза. Объем деструктивных изменений в паренхиме печени в 2-й и 3-й группах был меньшим, чем в контрольной

ной, 1-й и 4-й группах, а численная плотность двуядерных гепатоцитов была одинаковой. Сочетание TORCH-возбудителей и бактериально-кандидозной инфекции приводило к незначительной деструкции печени в сравнении с контрольной и 1-й–4-й группами, сопровождалось длительным течением заболевания, осложнениями в связи с эндотоксинемией, в том числе, выраженным ДВС-синдромом.

У больных 4-й группы ни при жизни, ни постмортально возбудителей TORCH-комплекса не выявлено. У детей этой группы, наряду с выраженной тяжестью состояния (42,8% с рождения находились на искусственной вентиляции легких), синдромом дыхательных расстройств (100%), неврологической симптоматикой в виде гипорефлексии и угнетения (100%), в отличие от детей 1-й группы в раннем неонатальном периоде не выявляли лейкоцитоз и анемию. Для них было характерно отсутствие маркеров активности процесса на всем протяжении болезни: заболевание протекало преимущественно на фоне нормальной температуры, которая не изменялась даже при нарастании токсикоза и появлении кратковременного выраженного лейкоцитоза. Несмотря на отчетливо нарастающий в динамике гепатолиенальный синдром, активность ферментов цитолиза повышалась не более, чем в 2-3 раза, к финалу заболевания у всех больных активность АсТ была выше активности АлТ. В гемограмме отмечали лейкопению ($14,5 \pm 2,9 \cdot 10^9/\text{л}$ — на фоне бактериемии; $6,1 \pm 2,1 \cdot 10^9/\text{л}$ — при последующих исследованиях). При секционном исследовании у всех погибших пациентов выявляли признаки септикопиемии (условно-патогенная флора и *Candida albicans*).

В 4-й группе балочная структура печени была сохранена, синусоиды заполнены гомогенной розовой жидкостью, наблюдали выраженный лейкостаз. Гепатоциты были в состоянии средне-, крупновacuлярной дистрофии, вплоть до баллонной, с очагами микронекрозов. Портальные тракты отечные, отдельные — склерозированы, умеренно инфильтрированы преимущественно лимфоцитами и макрофагами. В этой группе объем деструктивных изменений в печени превышал таковой в контрольной группе в 8 раз, в 1-й группе — в 1,8 раз, в основном за счет дистрофических изменений гепатоцитов. Объем некрозов в печени 4-й группы был выше в сравнении с контрольной группой в 2,5 раза, но меньше, чем в 1-й группе. Однако уровень репаративной регенерации, о котором судили по количеству двуядерных гепатоцитов, был большим, чем в 1-й и 3-й группах, в 1,7 раз и адекватен уровню деструктивных изменений в паренхиме печени. Несмотря на относительно высокий уровень деструктивных изменений в паренхиме печени, в сравнении с контрольной и 2-й–3-й группами, адекватные ему регенерационные процессы в печени обеспечивали восстановление структурно-функциональной сохранности печени.

Общая выраженность деструктивных изменений у детей 1-й и 4-й групп достоверно отличалась от та-

ковых во 2-й и 3-й группах, что отражало влияние фоновой иммуносупрессии на характер воспалительной реакции. Отсутствие значимых различий между масштабом деструктивных процессов в паренхиме печени у детей 1-й группы от 4-й и детей 2-й группы от 3-й свидетельствовало, что грибковое инфицирование явилось менее значимым фактором в развитии деструктивных изменений, чем первичная скомпрометированность в результате инфекций TORCH-комплекса. Однако масштабы некрозов в печени при присоединении диссеминированных грибковых инфекций заметно отличались: у пациентов 4-й группы инфицирование *C. albicans* сопровождалось уменьшением зон некрозов, а у детей 3-й группы (кандидозно-бактериальная инфекция на фоне TORCH-инфекций) — напротив, их увеличением. Известно, что *C. albicans* способны быстро адаптироваться к изменению окружающих условий посредством изменения поверхностных гликолипидов, действующих как иммуномодуляторы, в том числе, снижая действие высоких доз бактериальных эндотоксинов [11]. С этих позиций объяснимы и отличия репаративной регенерации при кандидоассоциированных инфекциях: «защитное» действие *C. albicans* при бактериальном эндотоксикозе обеспечивает сохранение базальной репаративной регенерации, а инфицирование грибами на фоне тяжелой иммуносупрессии (3-я группа) сопровождается участием самих грибов в формировании некрозов и подавлением компенсаторных регенераторных процессов в паренхиме печени.

ВЫВОДЫ

1. При генерализованных бактериальных инфекциях у новорожденных в печени выраженные деструктивные (некротические) изменения при низком уровне репаративной регенерации обуславливают снижение барьерной функции печени и генерализацию инфекции, что клинически проявляется манифестностью симптоматики заболевания: наличием тяжелого инфекционного токсикоза, гепатомегалией; выраженными лабораторными признаками цитолиза гепатоцитов.

2. Морфологические изменения в печени при бактериально-кандидозных генерализованных инфекциях отражают уменьшение выраженности альтеративного компонента, который проявлялся преимущественно дистрофическими изменениями, при выраженной репаративной регенерации.

3. При генерализованных инфекциях в сочетании с TORCH-инфицированием морфологическая картина характеризовалась слабо выраженными деструктивными процессами в паренхиме печени при равном уровне репаративной регенерации и сопровождалась уменьшением активности цитолитического компонента и слабо выраженным гепатолиенальным синдромом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шабалов Н.П. Проблемы классификации внутриутробных инфекций // Педиатрия. — 2000. — № 1. — С. 87–91.
2. Пронина Е.В. Висцеральные и системные формы кандидоза у детей раннего возраста: Автореф. дисс. д-ра мед. наук. — СПб, 1996. — 42 с.
3. Самсыгина Г.А. Современные проблемы внутриутробных инфекций // Педиатрия. — 1997. — № 5. — С. 34–35.
4. Комарова Д. В., Цинзерлинг В.А. Морфологическая диагностика инфекционных поражений печени. — СПб.: СОТИС, 1999. — 245 с.
5. Нисевич Л.А., Талалаев А.Г., Каск Л.Н., Парсегова Т.С. и др. Значимость внутриутробных инфекций среди других причин смерти в перинатальном и младенческом возрасте // Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей — М.: 2003. — С. 131–132.
6. Barton L., Hodgman J. E., Pavlova Z. Causes of Death in the Extremely Low Birth Weight Infant // Pediatrics. — 1999. — Vol. 103. — P. 446–451.
7. Винокурова С.М., Виноградова Н.Ю., Пронина Е.В., Игнатьева С.М. Некоторые клинко-иммунологические особенности кандидоза у новорожденных недоношенных детей // Ж. Проблемы медицинской микологии. — 2000. — Т.2, № 2. — С. 21–25.
8. Stoll B., Hansen N., Fanaroff A.A, et al. Late-Onset Sepsis in Very Low Birth Weight Neonates: The Experience of the NICHD Neonatal Research Network // Pediatrics. — 2002. — Vol. 110, № 2. — P. 285–291.
9. Маянский Д.Н. Клетка Купфера и система мононуклеарных фагоцитов. — Новосибирск: Наука, 1983. — 256 с.
10. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. — М.: Медицина, 1990. — 384 с.
11. Федорова Л.Г., Гурина С.В., Ананьева Е.П. Роль активированных грибными полисахаридами макрофагов при экспериментальном эндотоксикозе // Ж. Проблемы медицинской микологии. — 2000. — Т.2, №1. — С. 64–66.

Поступила в редакцию журнала 10.02.2005

Рецензент:

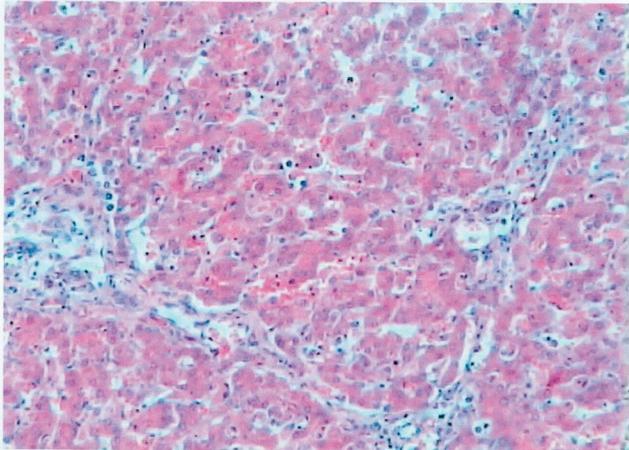


Рис. 1. Печень умершего недоношенного новорожденного, 34 дня. Микробы группы TORCH в сочетании с бактериями и грибами.

Балочное строение печени нарушено, дисконкомплексация печеночных балок. Гепатоциты в состоянии мелко-, средневакуольной дистрофии, очаги микронекрозов. Неравномерное полнокровие синусоидов, лейкостаз.

Портальные тракты сближены, склерозированы, с формированием порто-портальных септ, умеренно инфильтрированы преимущественно лимфоцитами, макрофагами. Увеличение $\times 100$. Окраска гематоксилином и эозином.