

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-182-10-65-70

Патоморфологическая и этиологическая характеристика инфекционного поражения печени и желудочно-кишечного тракта у новорожденных

Надеев А. П., Карпов М. А., Абышев А. А., Овсянко Е. В.

ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск, Российская Федерация, 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52

Pathomorphological and etiological characteristics of infectious liver injury and gastrointestinal tract in newborns

A. P. Nadeev, M. A. Karpov, A. A. Abyshev, E. V. Ovsyanko

Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "Novosibirsk State Medical University" Ministry of Health of the Russian Federation, 630091, Novosibirsk, Krasnyj prospect, 52

Для цитирования: Надеев А. П., Карпов М. А., Абышев А. А., Овсянко Е. В. Патоморфологическая и этиологическая характеристика инфекционного поражения печени и желудочно-кишечного тракта у новорожденных. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;182(10): 65–70. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-182-10-65-70

For citation: Nadeev A. P., Karpov M. A., Abyshev A. A., Ovsyanko E. V. Pathomorphological and etiological characteristics of infectious liver injury and gastrointestinal tract in newborns. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;182(10): 65–70. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-182-10-65-70

Надеев Александр Петрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии

Карпов Михаил Александрович, к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии

Абышев Александр Андреевич, аспирант кафедры патологической анатомии

Овсянко Елена Владимировна, д.м.н., доцент, профессор кафедры анатомии человека им. академика Ю. И. Бородина

Aleksander P. Nadeev, professor, director of the Department of Pathological Anatomy

Michail A. Karpov, docent of the Department of Pathological Anatomy

Aleksander A. Abyshev, aspirant of the Department of Pathological Anatomy

Elena V. Ovsyanko, professor of the Department of Human Anatomy Acad. Yu. I. Borodin

✉ *Corresponding author:*

Надеев Александр Петрович

Aleksander P. Nadeev

nadeevngma@mail.ru

Резюме

Цель работы. Изучить этиологию, нозологическую структуру и патоморфологические изменения в печени и желудочно-кишечном тракте у умерших новорожденных с перинатальными инфекционными заболеваниями.

Материалы и методы. Всего было изучено 48 протоколов патологоанатомических вскрытий умерших новорожденных, за 2018 и 2019 годы. Оценивались пол, возраст новорожденных, срок беременности матери, данные посмертных бактериологических исследований, а также макро- и микроскопические изменения желудочно-кишечного тракта и печени.

Результаты. Гепатиты и энтероколиты входили в состав генерализованной ВУИ и раннего неонатального сепсиса — по 19 случаев (39,6%), преимущественно у недоношенных детей (93,8%). Положительные результаты бактериологического исследования аутопсийного материала отмечены в 12% случаев. Наиболее частым выявленным возбудителем при посмертном бактериологическом исследовании при раннем и позднем неонатальном сепсисе являлся *Klebsiella pneumoniae*. Основными морфологическими проявлениями гепатитов у новорожденных были лобулярный гепатит различной степени активности — 63,8%, а также фетальный гигантоклеточный гепатит — 21,4%. Морфологические изменения при гастроэнтероколитах характеризовались преимущественно развитием эрозивно-язвенного энтероколита (37,8%), продуктивного энтероколита (46,9%), реже — серозно-катарального, язвенно-некротического энтероколита (6,25%).

Ключевые слова: гепатит, энтероколит, новорожденные, неонатальный сепсис, внутриутробные инфекции, морфология

Summary

Aim study. To study the etiology, nosological structure and pathomorphological changes in the liver and gastrointestinal tract in deceased newborns with perinatal infectious diseases.

Materials and methods. In total, 48 protocols of pathological autopsy of the deceased newborns were studied in 2018 and 2019. Gender, age of newborns, maternal gestational age, post-mortem bacteriological studies, as well as macro- and microscopic changes in the gastrointestinal tract and liver were evaluated.

Results. Hepatitis and enterocolitis were part of generalized intrauterine infection and early neonatal sepsis — 19 cases each (39.6%), mainly in preterm infants (93.8%). Positive results of bacteriological studies of autopsy material were noted in 12% of cases. The most common causative agent in post-mortem bacteriological examination in early and late neonatal sepsis was *Klebsiella pneumoniae*. The main morphological manifestations of hepatitis in newborns were lobular hepatitis of various degrees of activity — 63.8%, as well as fetal giant cell hepatitis — 21.4%. Morphological changes in gastroenterocolitis were characterized mainly by the development of erosive-ulcerative enterocolitis (37.8%), productive enterocolitis (46.9%), less often serous-catarrhal, ulcerative-necrotic enterocolitis (6.25%).

Keywords: hepatitis, enterocolitis, newborns, neonatal sepsis, intrauterine infections, morphology

Введение

Несмотря на низкий уровень младенческой смертности в России и снижение общей летальности от инфекционных заболеваний у новорожденных, неонатальный сепсис и внутриутробная инфекция (ВУИ) продолжают оставаться распространенными заболеваниями, особенно у недоношенных детей, и представляют значительную проблему для современного здравоохранения и неонатологии, так как данные заболевания приводят к летальному исходу, инвалидизации или развитию хронических заболеваний в последующие периоды жизни [1, 2]. Согласно ряду исследований, инфекционные заболевания выявляют у 70,0% недоношенных детей [3, 4].

Главенствующую роль среди причин неблагоприятных перинатальных исходов и патологии детского возраста у данного контингента детей занимают внутриутробные инфекции [3–6].

Известно, что к ВУИ относят группу инфекционно-воспалительных заболеваний, возникающих в результате ante- или интранатального инфицирования плода, которые различны по этиологии, но сходны по клиническим проявлениям [3]. Печень плода человека является первым органом, в который поступают не только питательные вещества от матери к плоду, но и микроорганизмы и токсические вещества, что приводит к высокой частоте поражения печени при внутриутробных инфекциях и неонатальном сепсисе. Морфологические признаки хронического процесса в печени могут быть инициированы внутриутробным инфицированием, который к моменту рождения ребёнка и в первые месяцы его жизни, как правило, может принимать латентное или субклиническое течение.

Кроме того, в родах плод может заглатывать инфицированное содержимое родовых путей или инфицированные околоплодные воды в антенатальный период, что приводит к инфекционному поражению желудочно-кишечного тракта.

Известно, что в неонатальном периоде система пищеварения является особенно уязвимой, так

как резкий переход от гемотрофного питания, имеющего место во внутриутробном периоде, к энтеральному после рождения, а также быстрое заселение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) бактериями, грибами и вирусами, при незрелости иммунной системы организма новорождённого, особенно, недоношенного, создаёт благоприятные условия для её поражения. В этой связи, гастроинтестинальный синдром является одним из основных клинических синдромов у недоношенных детей с ВУИ и неонатальном сепсисе, усугубляет течение основного заболевания, нередко определяет его исход при развитии язвенно-некротического энтероколита (ЯНЭК) [7]. Средняя частота заболеваемости ЯНЭК составляет 2,4:1000 новорожденных (от 1 до 10:1000), или около 2,1% (от 1 до 7%) от общего числа детей, поступающих в неонатальные отделения интенсивной терапии. Средние показатели летальности при ЯНЭК достигают от 10 до 45%. Дети с осложнением ЯНЭК в виде перфорации кишечника и перитонита, имеют наиболее высокую летальность (до 63%), особенно при распространении воспалительного процесса на тощую кишку и проксимальнее – на 12-перстную кишку и желудок. Частота встречаемости заболевания нарастает с уменьшением срока гестации ребенка при рождении. На долю доношенных новорожденных приходится 10–20% случаев заболевания ЯНЭК [8].

Показано, что в зависимости от гестационного возраста новорожденного изменяется структура возбудителей ВУИ: чем меньше гестационный возраст, тем более возрастает роль вирусных и внутриклеточных возбудителей, особенно относящихся к группе TORCH-комплекса [4, 5].

Цель работы – изучить этиологию, нозологическую структуру и патоморфологические изменения в печени и желудочно-кишечном тракте у умерших новорожденных с перинатальными инфекционными заболеваниями.

Материалы и методы исследования

Всего было изучено 48 протоколов патологоанатомических вскрытий умерших новорожденных, поступивших на исследование в патологоанатомические отделения ГБУЗ НСО «Детская городская клиническая больница № 1» (главный врач – Т. Ю. Анохина) и ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» (главный врач – профессор Ю. И. Бравве) г. Новосибирска за 2018 и 2019 годы. Оценивались пол, возраст новорожденных, срок беременности матери, данные посмертных бактериологических исследований, а также макро- и микроскопические изменения желудочно-кишечного тракта и печени.

В 2018 г. смертность от инфекционных заболеваний у новорожденных составила 82,3% от всех патологоанатомических вскрытий детских больниц. В 2018 г. инфекционные поражения печени и желудочно-кишечного тракта были выявлены у 25 новорожденных (52,1%). Из них 8 случаев (32%) пришлось на фетальные гепатиты, в 10 случаях (36%) – гастроэнтероколиты и в 7 случаях (28%)

было выявлено сочетание гепатитов и гастроэнтероколитов. Среди умерших пациентов было 13 мальчиков (52%) и 12 девочек (48%). Возраст новорожденных составил $9,4 \pm 2,0$ суток. Недоношенными было 24 новорожденных (96%), доношенным – 1 (4%), срок беременности у матерей составил $26,6 \pm 0,7$ недель.

В 2019 г. смертность от инфекционных заболеваний у новорожденных составила 74,7% от всех патологоанатомических исследований детских больниц. Врожденные гепатиты и энтероколиты были выявлены в 23 наблюдениях (47,9%) и были распределены следующим образом: в 10 случаях (43,5%) наблюдались энтероколиты, в 7 случаях (30,4%) – фетальные гепатиты, а в 6 случаях (26,1%) – сочетание гепатита и энтероколита. Среди умерших пациентов было 14 мальчиков (60,9%) и 9 девочек (39,1%). Возраст умерших новорожденных составил $11,87 \pm 3,57$ дней. Недоношенными были 21 новорожденный (91,3%), доношенными – 2 (8,7%). Срок гестации у матерей составил $28,13 \pm 1,16$ недель.

Результаты исследования

Гепатиты и энтероколиты в 19 случаях (39,6%) входили в состав генерализованной ВУИ, в 19 случаях (39,6%) – раннего неонатального сепсиса, в 7 случаях (14,6%) – позднего неонатального сепсиса, в 1 случае (2,1%) – в составе установленной генерализованной герпетической инфекции, в 2 случаях (4,2%) как ЯНЭК.

Масса печени была ниже возрастной нормы – 31 случай (64,6%), в 14 случаях (29,2%) превышала возрастную норму, и только в 3 случаях (6,25%) соответствовала ей. Во всех случаях печень имела дряблую или эластичную консистенцию, цвет с поверхности и на разрезе варьировался от коричневого до пестрой окраски: красно-коричневой или желто-коричневой. В 10 случаях (20,8%) наблюдались субкапсулярные гематомы печени как проявление геморрагического синдрома.

При микроскопическом исследовании печени отмечали преимущественно морфологические признаки лобулярного (63,8%) и портального (14,8%) продуктивного гепатита разной степени активности (табл. 1): полнокровие центральных вен и сосудов портальных трактов с очаговыми

кровеоизлияниями, мелко- и крупновакуольная дистрофия гепатоцитов, многочисленные очаги гемопоэза. При портальном гепатите отмечали воспалительную инфильтрацию портальных трактов преимущественно макрофагами, лимфоцитами, нейтрофилами (при экссудативном характере воспаления), реже плазмócитами, эозинофилами, а также миелоидными клетками. При лобулярном гепатите воспалительная инфильтрат проникал в дольку. Также выявляли некроз гепатоцитов различной степени выраженности: от единичных диссеминированных моноцеллюлярных некрозов гепатоцитов до крупных очагово-сливных некрозов паренхимы печени (рис. 1). Холестаз наблюдали в 12 случаях (25%).

В 6 случаях (21,6%) морфологическая картина соответствовала фетальному гигантоклеточному гепатиту: обнаруживали многоядерные гигантские гепатоциты (рис. 2). В 3-х случаях (6,25%) отмечали перипортальный фиброз.

Развитие гепатитов у новорожденных было характерным для ВУИ (13 наблюдений) и раннего неонатального сепсиса (15 наблюдений),

Гепатиты	Частота n (%)	Энтероколиты	Частота n (%)
Лобулярный продуктивно-некротический гепатит	12 (42,9%)	Продуктивно-некротический энтероколит – с перфорацией	8 (25%) (3)
Лобулярный продуктивный гепатит	5 (17,9%)	Продуктивный энтероколит	7 (21,9%)
Лобулярный экссудативный (серозный и гнойный) гепатит	3 (10,7%)	Эрозивно-язвенный энтероколит	12 (37,5%)
Продуктивный портальный гепатит	1 (3,57%)	Язвенно-некротический энтероколит	2 (6,25%)
Серозный портальный гепатит	1 (3,57%)	Серозно-катаральный энтероколит	4 (12,5%)
Фетальный гигантоклеточный гепатит	6 (21,4%)		
Итого	28		32

Таблица 1
Морфологическая характеристика гепатитов и энтероколитов у новорожденных

Таблица 2.
Результаты посмертного бактериологического исследования образцов органов умерших новорожденных

Возбудитель	Нозология
Полость тонкой кишки – <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Поздний неонатальный сепсис
Полость тонкой кишки – <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Поздний неонатальный сепсис
Полость тонкой кишки – <i>Pseudomonas aeruginosae</i> . печень – <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Ранний неонатальный сепсис
Брюшная полость – <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Ранний неонатальный сепсис

Рисунок 1.
Фетальный гепатит с массивными участками некроза паренхимы: некроз печени с островками сохранившихся гепатоцитов, в портальном тракте воспалительная инфильтрация из макрофагов, лимфоцитов; в паренхиме печени (верхняя часть рисунка) гепатоциты в состоянии вакуольной дистрофии, очаги гемопоэза. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 200.

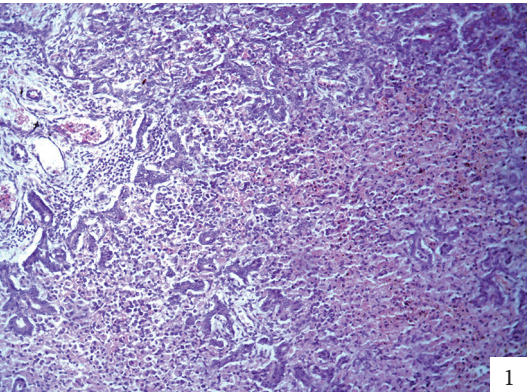


Рисунок 2.
Гигантоклеточный гепатит: полнокровие сосудов, многочисленны очаги гемопоэза, гепатоциты в состоянии вакуольной дистрофии, наличие многоядерных гепатоцитов, холестаза, перипортальный склероз. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 200.

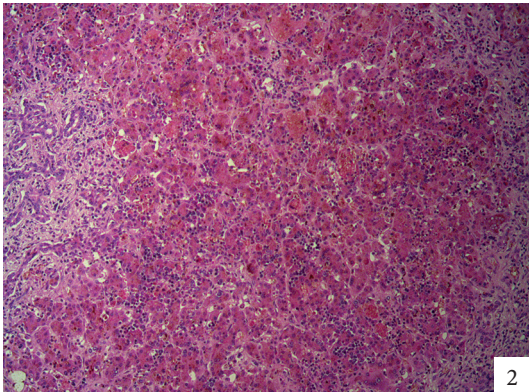
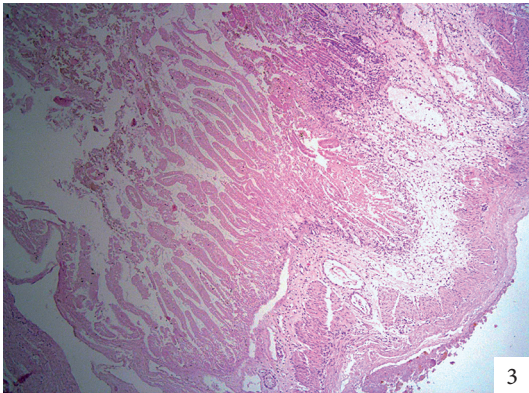


Рисунок 3.
Язвенно-некротический энтерит: участки некроза слизистой оболочки (язвенный дефект), в подслизистой полнокровие, выраженный отек, воспалительная инфильтрация из лимфоцитов, макрофагов, плазмочитов. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 100.



что обусловлено внутриутробным характером инфицирования плода.

Морфологические изменения желудка характеризовались следующими признаками: слизистая оболочка серого или серо-красного цвета, полнокровна с мелкопятнистыми кровоизлияниями, в просвете определялась слизь, редко с геморрагическим содержимым.

Морфологические особенности энтероколитов представлены в таблице 1. При гистологическом исследовании тонкой и толстой кишок наблюдали: десквамацию покровного эпителия, полнокровие сосудов с периваскулярными очаговыми кровоизлияниями, отёком подслизистой основы. Различная степень выраженности воспалительной инфильтрации лимфоцитами, плазмочитами, макрофагами и нейтрофилами. Также обнаруживали очаги некроза стенки кишок на различную глубину с формированием эрозий и язв (рис. 3). В некоторых случаях отмечали признаки активного воспалительного процесса, при котором некротические изменения были более выражены и распростра-

нялись на всю стенку кишки с формированием перфоративных отверстий (3 случая – 12%).

Наиболее часто поражение желудочно-кишечного тракта было отмечено при ВУИ (16 наблюдений), затем при раннем неонатальном сепсисе (10 наблюдений); при позднем неонатальном сепсисе поражение выявили только в 5 случаях.

Бактериологическое исследование аутопсийного материала было положительным только в 4 случаях (12%) (табл. 2). Известно, что результаты как прижизненного, так и посмертного исследования являются положительными только в 20–30% случаев [9]. Преобладание нозокомиальной микрофлоры, вероятно, связано с тем, что данные микроорганизмы были выявлены у пациентов с неонатальным сепсисом, в том числе поздним, которые длительное время провели в реанимационных отделениях, в результате применения массивной антибактериальной терапии, а также обусловлены морфофункциональной незрелостью иммунной системы у недоношенных новорожденных и развитием акцидентальной инволюции тимуса.

Обсуждение

Учитывая, что печень является барьерным органом для плода и крупнейшим компартментом системы мононуклеарных фагоцитов [5] и органом-мишенью при трансплацентарном инфицировании, морфологические изменения печени имели неспецифический характер и были представлены лобулярным, портальным гепатитом и фетальным гигантоклеточным гепатитом, и наиболее часто встречалось при ВУИ и раннем неонатальном сепсисе. При позднем неонатальном сепсисе изменения печени имели, вероятно, реактивный (вторичный) характер гипоксического и токсического генеза, обусловленный полиорганным поражением внутренних органов.

Гигантоклеточный гепатит представляет собой исключительно гистологический диагноз, основанный на морфологическом выявлении «гигантских» и «многоядерных», по типу симпластов гепатоцитов, преимущественно в детском возрасте, поэтому он является описательным термином и не говорит об этиологии заболевания. Причинами гигантоклеточных гепатитов могут выступать лекарственные средства, вирусы [10], иммунодефицитные состояния и аутоиммунные заболевания печени [11]. У большинства детей выявляют маркеры TORCH-инфекции: цитомегаловирус, герпесвирус, вирус Эпштейн-Барр, вирусы гепатитов С и В, возбудители токсоплазмоза, уреаплазмоза, хламидиоза, микоплазмоза. В развитии гигантоклеточного гепатита играют роль и врожденные пороки развития печени, например, внутрипеченочная билиарная атрезия-гипоплазия [14, 15]. Гигантоклеточный гепатит является про-

грессирующим и часто фатальным заболеванием с летальностью до 50%, требующей трансплантации печени. Высокий уровень летальности обусловлен тяжелой печеночной недостаточностью или сепсисом при агрессивном применении иммунодепрессантов [12, 13]. В представленном исследовании только в 1-м случае была установлена герпетическая природа ВУИ, включая герпетический гепатит. В остальных наблюдениях установить возбудителя не удалось.

Морфологические изменения тонкой и толстой кишки были представлены энтероколитом различной степени выраженности: от серозно-катарального энтероколита до ЯНЭК с перфорацией стенки кишок, что можно объяснить выраженностью и длительностью инфекционного процесса [6]. Нозологическая структура поражения ЖКТ у доношенных и недоношенных новорожденных отличается. Так, показано, что у доношенных новорожденных в структуре заболеваний ЖКТ наиболее часто встречались: острые кишечные инфекции – 74,4%, реже – врожденные пороки развития желудочно-кишечного тракта, лактазная недостаточность, гастриты, некротизирующий энтероколит; у недоношенных: функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта, врожденными пороками развития желудочно-кишечного тракта, некротизирующим энтероколитом [16]. В представленном исследовании в нозологической структуре летальности преимущественно недоношенных новорожденных преобладали продуктивно-некротический энтероколит (25%) и эрозивно-язвенный энтероколит (37,5%), реже – ЯНЭК (6,25%).

Выводы

1. Гепатиты и энтероколиты входили в состав генерализованной ВУИ и раннего неонатального сепсиса – по 19 случаев (39,6%), преимущественно у недоношенных детей (93,8%).
2. Положительные результаты бактериологического исследования аутопсийного материала отмечены в 12% случаев. Наиболее часто выявляемым возбудителем при посмертном бактериологическом исследовании при раннем и позднем неонатальном сепсисе являлся *Klebsiella pneumoniae*.
3. Основными морфологическими проявлениями гепатитов у новорожденных были лобулярный гепатит различной степени активности – 63,8%, а также фетальный гигантоклеточный гепатит – 21,4%.
4. Морфологические изменения при гастроэнтероколитах характеризовались преимущественно развитием эрозивно-язвенного энтероколита (37,8%), продуктивного и продуктивно-некротического энтероколита (46,9%), реже – серозно-катарального, язвенно-некротического энтероколита (6,25%).

Литература | References

1. Цинзерлинг В. А. Внутриутробные инфекции: современный взгляд на проблему // Журнал инфектологии, 2014, Т. 6, № 4, С. 13–18
Tsinserling V. A. Intrauterine infections: a modern view of the problem. Journal of Infectology. 2014. vol. 6, No. 4, pp.13–18.
2. Fleischmann-Struzek C., Goldfarb D. M., Schlattmann P., et al. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. The Lancet Respiratory medicine. 2018, Vol. 6, no.3, pp. 223–230.
3. Ткаченко А. К., Романова О. Н., Марочкина Е. М. К понятию «внутриутробное инфицирование и внутриутробная инфекция» // Журнал Гродненского государственного медицинского университета, 2017. – № 1, С. 103–109.
Tkachenko A. K., Romanova O. N., and Marochkina E. M. To the concept of «intrauterine infection and intrauterine infection». Journal of the Grodno State Medical University. 2017, No. 1, pp. 103–109.
4. Цинзерлинг В. А., Мельникова. Перинатальные инфекции, СПб.: Элби, 2002. – 352с.
Tsinserling V. A., Melnikova. Perinatal infections. SPb. Elby, 2002. 352 P.

5. *Надеев А. П., Шкурупий В. А., Маринкин И. О.* Печень и плацента в пери- и постнатальный периоды при патологии: Клинико-экспериментальное исследование, Новосибирск: Наука, 2014, 244 с.
Nadeev A. P., Shkurupiy V. A., Marinkin I. O. Liver and placenta in the peri- and postnatal periods in pathology: Clinical experimental study. Novosibirsk: Nauka, 2014. 244 p.
6. *Camacho-Gonzalez A., Spearman P. W., Stoll B. J.* Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. *Pediatric clinics of North America*. 2013, Vol. 60, no.2, pp. 367–389.
7. *Новопольцева Е. Г., Воробьева В. А., Овсянникова О. Б. и соавт.* Внутриутробные инфекции у недоношенных детей с язвенным некротическим колитом. Лечение и профилактика. – 2015, Т. 16, № 4. – С. 16–23.
Novopol'tseva E. G., Vorobieva V. A., Ovsyannikova O. B. et al. Intrauterine infections in premature infants with ulcerative necrotizing colitis. Treatment and prevention. 2015;16(4):16–23.
8. *Чубарова А. И.* Некротизирующий энтероколит новорожденных // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. – № 1. – С. 70–75.
Chubarova A. I. Necrotizing enterocolitis in newborns. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2012;(1):70–5. Russian. PMID: 22808783.
9. *Надеев А. П., Козьяев М. А., Абышев А. А. и соавт.* Внебольничная пневмония: эпидемиология, этиология и клиничко-морфологические параллели // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2019, № 4. – С. 20–29.
Nadeev AP, Koziany MA, AA Abyshv, et al. Community-acquired pneumonia: epidemiology, etiology and clinical and morphological parallels. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2019, No. 4, pp. 20–29.
10. *Hicks J., Barrish J., Zhu S. H.* Neonatal syncytial giant cell hepatitis with paramyxoviral-like inclusions. *Ultrastruct Pathol*. 2001, Vol. 25, No.1, pp. 65–71.
11. *Torbenson M., Hart J., Westerhoff M., et al.* Neonatal giant cell hepatitis: histological and etiological findings. *Am J Surg Pathol*. 2010, Vol. 34, no.10, pp. 1498–1503. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181f069ab
12. *Bihari C., Rastogi A., Sarin K.* Postinfantile giant cell hepatitis: an etiological and prognostic perspective. *Hepatitis research and treatment*. 2017. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/601290>.
13. *Сергиенко Е. Н., Романова О. Н., Ключарева А. А. и соавт.* Клинические наблюдения гигантоклеточного гепатита у детей // Журнал инфектологии. – 2019. – Т. 11, № 4. – С. 153–160.
Sergienko E. N., Romanova O. N., Klyuchareva A. A. et al. Clinical observations of giant cell hepatitis in children. *Journal of Infectology*. 2019;11(4):153–160.
14. *Комарова Д. В., Цинзерлинг В. А.* Морфологическая диагностика инфекционных поражений печени, СПб.: СОТИС, 1999, 243с.
Komarova D. V., Tsinslerling V. A. Morphological diagnosis of liver infectious lesions. SPB. SOTIS, 1999, 243p.
15. *Ушакова Р. А., Ковтун О. П., Крохина Н. Б.* Клиничко-морфологические особенности поражения гепатобилиарной системы у детей первого года жизни // Уральский медицинский журнал. – 2010. – Т. 71, № 6. – С. 44–49.
Ushakova R. A., Kovtun O. P., Krokhina N. B. Clinical and morphological features of lesions of the hepatobiliary system in children of the first year of life // *Ural medical journal*. 2010. vol. 71, No. 6, pp. 44–49.
16. *Бениова С. Н., Столина М. Л., Руденко Н. В. и соавт.* Заболевания желудочно-кишечного тракта у доношенных и недоношенных новорожденных // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 3. – С. 16–24.
Beniova S. N., Stolina M. L., Rudenko N. V. et al. Diseases of the gastrointestinal tract in full-term and premature newborns. *Modern problems of science and education*. 2012. No. 3, pp. 16–24.