



Е. С. Проценко

Харьковский национальный
университет
имени В. Н. Каразина

© Е. С. Проценко

ВЛИЯНИЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ МАТЕРИ НА МАКРОФАГАЛЬНУЮ СИСТЕМУ ПЕЧЕНИ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО

Резюме. Изучены морфометрические особенности звездчатых ретикулоэндотелиоцитов (ЗРЭ) печени плодов и новорожденных, рожденных от матерей с преэклампсией. Установлено, что степень выраженности морфологических показателей ЗРЭ печени зависит от степени тяжести преэклампсии матери. Максимальный уровень компенсаторно-приспособительных механизмов ЗРЭ отмечается при преэклампсии средней степени тяжести, тогда как при тяжелой наблюдаются истощение механизмов адаптации и признаки угнетения клеточного метаболизма.

Ключевые слова: печень, гепатоциты, звездчатые ретикулоэндотелиоциты, новорожденный, плод, преэклампсия матери.

Введение

Исследования последних лет свидетельствуют о важной роли состояния иммунной системы как при физиологической, так и при осложненной беременности. Иммунологические взаимоотношения матери и плода формируются в рамках единой функциональной системы «мать–плацента–плод». Нарушения нормальных отношений в этой системе — ведущее звено патологии матери и плода, в значительной степени определяют течение перинатального и последующих периодов детского возраста [1]. Преэклампсия — серьезное осложнение беременности, оказывающее неблагоприятное воздействие на ее течение и исход. Одним из наименее изученных аспектов развития преэклампсии является вопрос об участии факторов неспецифической защиты в иммунопатогенезе данной патологии [1, 11]. Макрофагальная система печени представлена звездчатыми ретикулоэндотелиоцитами (ЗРЭ), или клетками Купфера, которые являются по своему происхождению, строению и функциям макрофагами и составляют до 80—90% фиксированных макрофагов ретикулоэндотелиальной системы (РЭС) [8, 10, 17]. ЗРЭ имеют большое значение в регуляции структурного гомеостаза печени, влияют на рост и регенерацию гепатоцитов, поддерживают иммунологический гомеостаз, участвуют в метаболизме железа, синтезе эритропоэтина и т. д. [8—10].

В экспериментальных и клинических исследованиях показано неблагоприятное влияние преэклампсии матери на формирование иммунной, эндокринной, сердечно-сосудистой и половой систем [1, 12, 14]. Данные о влиянии преэклампсии матери на особенности макрофагальной системы печени плодов и новорожденных немногочисленны и разноречивы.

Изучение морфологических особенностей иммунного ответа печени плодов и новорожденных на ранних этапах онтогенеза под влиянием преэклампсии матери позволит своевременно диагностировать изменение в функциональном

развитии гепатобилиарной системы, проводить своевременную, патогенетически обоснованную терапию, выработать первичную профилактику иммунологических нарушений печени в перинатальном периоде.

Цель настоящего исследования — изучение влияния преэклампсии матери на макрофагальную систему печени плодов и новорожденных.

Работа выполнена в рамках НИР кафедры патоморфологии Харьковского национального медицинского университета «Влияние патологии матери на патологическое состояние отдельных систем плода и новорожденного» и в соответствии с Национальной программой Украины «Улучшение положения женщин, охрана материнства и детства» (госрегистрация № 0105U002760).

Материал и методы

Исследования проводились на препаратах печени (62 случая) интранатально погибших плодов и новорожденных от матерей, беременность которых была осложнена преэклампсией. В зависимости от степени тяжести преэклампсии были сформированы следующие исследуемые группы: G₁ — плоды от матерей с преэклампсией легкой степени (17 наблюдений); G₂ — плоды от матерей с преэклампсией средней степени тяжести (21 случай); G₃ — плоды от матерей с тяжелой преэклампсией (24 наблюдения). В основу распределения материала были положены диагностические критерии тяжести преэклампсии, определенные Приказом МЗ Украины от 31.12.2004 № 676 «Об утверждении клинических протоколов по акушерской и гинекологической помощи». Группа контроля — 22 плода здоровых матерей, интранатально погибшие в соответствующем сроке гестации. Причинами смерти плодов всех исследуемых групп и группы контроля были острые нарушения маточно-плацентарного и пуповинного кровообращения. Новорожденные погибали от ишемически-гипоксического поражения центральной нервной системы. Вскрытие плодов



и новорожденных осуществлялось в Перинатальном центре г. Харькова, Областной клинической больнице № 1.

Для морфологического исследования в трех зонах печени вырезались кусочки, которые фиксировались в 10% растворе нейтрального формалина. Затем материал подвергался стандартной проводке через спирты увеличивающейся концентрации, жидкость Никифорова (96% спирт и диэтиловый эфир в соотношении 1:1), хлороформ, после чего заливался целлоидин-парафином. Из приготовленных таким образом блоков делались серийные срезы толщиной 4—5 мкм. Морфологически печень изучалась с использованием гистологического (гематоксилином и эозином, пикрофуксин по методу Ван Гизона), гистохимического (метод Браше и Фельгена—Россенбека) окрашивания. Методом Фельгена—Россенбека определяли содержание ДНП в ядрах звездчатых ретикулоэндотелиоцитов (контролем служила реакция гидролиза с HCl) [12].

Комплекс морфометрических исследований проводился на микроскопе Olympus DR-Soft.

Весь полученный в результате морфометрического исследования массив данных обрабатывался методами математической статистики с использованием вариационного, альтернативного и корреляционного анализов. При использовании методов альтернативной и вариационной статистики вычисляли среднюю арифметическую, степень дисперсии, среднее квадратическое отклонение, среднюю ошибку разницы, вероятность различия. Вероятность различия между двумя средними при малых выборках определяли по таблице Стьюдента с соблюдением условия ($n_1 + n_2 - 2$). При этом допускали точность $p < 0,05$, что, как известно, соответствует $P > 95,0\%$.

Результаты исследования и их обсуждение

В печени новорожденных группы контроля гистоархитектоника сохранена, балочно-радиарное строение прослеживается четко. В центральных венах отмечается умеренное полнокровие, синусоиды неравномерно расширены. Гепатоциты с эозинофильной зернистой цитоплазмой и округлым базофильным ядром. В синусоидах обнаружива-

ются ЗРЭ, представленные крупными клетками неправильной формы, с множественными псевдоподиями. Оптическая плотность ДНП в ядре составила $0,2822 \pm 0,0031$ усл. ед. опт. пл., а РНП в цитоплазме — $0,1535 \pm 0,0021$. Морфометрические показатели ЗРЭ плодов и новорожденных группы контроля представлены в таблице.

При легкой степени тяжести преэклампсии матери в печени плодов и новорожденных (группа G_1) существенных морфологических отличий от группы контроля не обнаруживается. Однако венозное полнокровие центральных вен и синусоидов более выражено. Показатель оптической плотности ДНП в ядре ЗРЭ составил $0,2536 \pm 0,0042$ усл. ед., что ниже аналогичного показателя группы контроля, а РНП в цитоплазме — $0,1701 \pm 0,0034$ усл. ед. опт. пл. Между показателями оптической плотности ДНП в ядре и РНП цитоплазмы группы контроля и группы G_1 установлена сильная обратная взаимосвязь ($r = -0,78$; $p < 0,05$). Морфометрические показатели ЗРЭ плодов и новорожденных группы G_1 представлены в таблице. Как видно по ее данным, в ЗРЭ достоверно увеличен диаметр клетки и снижен ядерно-цитоплазматический индекс за счет увеличения объема цитоплазмы по сравнению с контрольной группой, что указывает на повышение уровня морфофункциональной активности в условиях действия гипоксии [2, 3, 7].

При преэклампсии средней тяжести (группа G_2) в печени плодов и новорожденных усиливается венозное полнокровие вен (рис. 1), отмечается умеренная дисконкомплексация балочного строения, диффузная мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов, появляются одиночные двуядерные гепатоциты. Отмечается пролиферация ЗРЭ, которые крупнее по сравнению с контрольной группой и группой G_1 , с большим количеством псевдоподий, цитоплазма оптически плотная, с повышением реакции на РНП и снижением реакции на ДНП — $0,2113 \pm 0,0021$ и $0,1721 \pm 0,0039$ усл. ед. опт. пл. соответственно. Морфометрические показатели ЗРЭ плодов и новорожденных группы G_2 представлены в таблице 1. Как видно по ее данным, в ЗРЭ достоверно уменьшены диаметр, объем ядра, показатель ЯЦИ, но достоверно уве-

Таблица 1

Морфометрические показатели и ядерно-цитоплазматический индекс ЗРЭ печени плодов и новорожденных, рожденных от матерей с преэклампсией ($M \pm m$)

| Показатель | Группы сравнения | | | |
|------------------------------------|-------------------|--------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| | K | G_1 | G_2 | G_3 |
| Диаметр ядра, мкм | $6,8 \pm 0,03$ | $5,91 \pm 0,08$ | $6,12 \pm 0,04^{*\wedge}$ | $7,61 \pm 0,21^{*\wedge}$ |
| Объем ядра, мкм ³ | $98,2 \pm 1,08$ | $85,6 \pm 0,13$ | $88,66 \pm 3,72^{*\wedge}$ | $107,39 \pm 0,17^{*\wedge}$ |
| Диаметр клетки, мкм | $19,6 \pm 0,01$ | $20,1 \pm 0,004^*$ | $22,8 \pm 0,06^{*\wedge}$ | $15,11 \pm 0,13^{*\wedge}$ |
| Объем клетки, мкм ³ | $155,23 \pm 6,17$ | $159,18 \pm 8,04$ | $180,57 \pm 8,32^{*\wedge}$ | $122,02 \pm 4,16^{*\wedge}$ |
| Объем цитоплазмы, мкм ³ | $56,73 \pm 2,28$ | $73,58 \pm 2,44^*$ | $91,91 \pm 3,92^{*\wedge}$ | $14,63 \pm 0,03^{*\wedge}$ |
| ЯЦИ | $0,34 \pm 0,01$ | $0,29 \pm 0,07^*$ | $0,49 \pm 0,01^{*\wedge}$ | $0,50 \pm 0,02^{*\wedge}$ |

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с аналогичными показателями группы K; \wedge группы G_1 ; \wedge группы G_2 .

личены діаметр і об'єм клітки як по порівнянню з контрольною групою, так і з групою G₁ за рахунок збільшення об'єму цитоплазми. Обнаруженні зміни вказують на підвищення морфофункціональної активності, що, видимо, обумовлено хронічною гіпоксією, причиною якою є порушення мікроциркуляції і клітинного метаболізму, виникаюче під впливом преєклампсії матері [4—6].

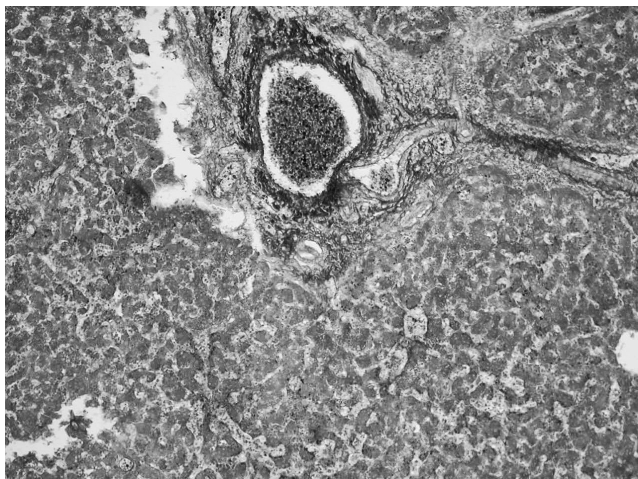


Рис. 1. Печень новорожденного из группы G₂. Выраженное венозное полнокровие печени при среднетяжелой преэклампсии. Окрашивание по Маллори. $\times 100$

При тяжелой преэклампсии матери (группа G₃) в печени плодов и новорожденных обнаруживается выраженная диффузная жировая дистрофия гепатоцитов, появляются гипертрофированные одно- и двуядерные гепатоциты по периферии дольки, а также сморщенные, с фрагментированными ядрами гепатоциты в средней трети дольки и местами центральнобулярно. Отмечается массивная пролиферация ЗРЭ, однако в большинстве клеток отсутствуют псевдоподии, цитоплазма их светлая, ядра фрагментированы. Оптическая плотность ДНП в ядре составила $0,3836 \pm 0,0013$ усл. ед., а РНП в цитоплазме — $0,1241 \pm 0,0052$ усл. ед. опт. пл., что указывает на резкое снижение морфофункциональной активности ЗРЭ печени плодов и новорожденных как по сравнению с контрольной, так и с остальными группами сравнения. Морфометрические показатели ЗРЭ плодов и новорожденных группы G₃ представлены в табл. 1. Как видно по ее данным, в ЗРЭ достоверно уменьшены диаметр, объем клетки по сравнению как с контрольной группой, так и со всеми группами сравнения, за счет уменьшения объема цитоплазмы. С другой стороны, отмечается достоверное увеличение показателей ЯЦИ, диаметра и объема ядра вследствие их набухания.

Таким образом, при более легкой степени преэклампсии возникают сосудистые нарушения, приводящие к стимуляции компенсаторных ре-

акций макрофагальной системы, а при более тяжелом течении преэклампсии ЗРЭ не способны к проявлению достаточно выраженных компенсаторных процессов. Возможно, одна из причин этого — наличие в таких случаях хронической гипоксии [13, 15]. На фоне развивающейся фетоплацентарной недостаточности и хронической внутриутробной гипоксии плода отмечаются усиливающиеся дистрофические изменения гепатоцитов; последние обнаруживаются преимущественно перипортально, указывая на то, что именно эти отделы реагируют на гипоксию в первую очередь [14, 16].

При преэклампсии средней степени тяжести отмечается гиперплазия ЗРЭ с активацией их макрофагальной активности, что проявляется увеличением их размеров за счет увеличения морфометрических и оптических параметров цитоплазмы, псевдоподий, что, по мнению многих авторов, указывает на повышение уровня морфофункциональной активности печени [8, 15]. При тяжелой преэклампсии матери ЗРЭ печени плодов и новорожденных также гиперплазированы, однако уменьшение размера клеток за счет морфометрических и оптических показателей цитоплазмы, отсутствие псевдоподий свидетельствуют об истощении их морфофункциональной активности.

По-видимому, повышенная активация ЗРЭ при преэклампсии средней степени тяжести приводит к их морфофункциональному истощению при дальнейшем осложнении преэклампсии матери.

Выводы

1. Преэклампсия матерей оказывает неблагоприятное влияние на морфологическое состояние паренхимы печени плодов и новорожденных, вызывая развитие венозного полнокровия, жировой дистрофии и склеротических изменений.

2. Морфофункциональная активность ЗРЭ печени плодов и новорожденных увеличивается при преэклампсии матерей легкой и средней степеней тяжести. Адаптационно-приспособительные механизмы ЗРЭ в виде гиперплазии, гипертрофии и признаков активного метаболизма ДНП и РНП максимально выражены при преэклампсии легкой и средней степени тяжести и снижаются при тяжелой.

3. Максимальное напряжение адаптационно-приспособительных реакций макрофагальной системы отмечается в печени плодов и новорожденных, рожденных от матерей с преэклампсией средней степени тяжести, тогда как при тяжелой преэклампсии они истощены, что проявляется гипоплазией, отсутствием псевдоподий и признаков угнетения метаболизма ДНП и РНП.

Перспективным является изучение иммуногистохимических особенностей печени плодов и новорожденных, рожденных от матерей с преэклампсией различной степени тяжести, с помощью моноклональных антител.



ЛИТЕРАТУРА

1. Газиева И.А. Состояние факторов неспецифической резистентности при беременности, осложненной гестозом различной степени тяжести / И.А. Газиева, Г.Н. Чистякова // Иммунология. — 2004. — №6. — С. 367—370.
2. Иммуногистохимическая оценка распределения фактора роста эндотелия сосудов в плаценте, плацентарном ложе матки при нормальной беременности и у женщин с преэклампсией / А.П. Милованов, И.С. Сидорова, А.Н. Солоницын, Е.И. Боровкова // Архив патологии. — 2008. — Т. 70, №3. — С. 12—18.
3. Иммунофенотипические особенности лимфоидной популяции тимуса новорожденных, умерших от врожденной пневмонии / И.В. Сорокина, Л.С. Куприянова, Д.И. Михайлова, В.Н. Закревский // Эксперим. і клін. медицина. — 2006. — №3. — С. 24—28.
4. Патсаев Т.А. Продукция плацентарного фактора роста и морфологические особенности плацентарного ложа матки у пациенток с преэклампсией / Т.А. Патсаев, Н.М. Мамедалиева // Журнал акушерства и женских болезней. — 2006. — Т. 55, №3. — С. 35—38.
5. Пикаускайте Д.О. Преэклампсия: этиология, патогенез, клиника, генетика / Д.О. Пикаускайте // Мед. генетика. — 2006. — Т. 5, №7. — С. 9—20.
6. Полякова Е.В. Морфологические особенности панкреатических островков плодов и новорожденных от матерей с железодефицитной анемией / Е.В. Полякова // Патология. — 2006. — Т. 3, №2. — С. 78—81.
7. Потапов С.Н. Морфологические особенности клеток сперматогенного эпителия плодов и новорожденных от матерей и преэклампсией / С.Н. Потапов // Эксперим. и клин. медицина. — 2009. — №3. — С. 18—21.
8. Сорокина И.В. Влияние сахарного диабета I типа у матерей на особенности апоптоза гепатоцитов плодов / И.В. Сорокина, Е.С. Проценко // Вестник ХНУ им. В.Н. Каразина. — 2005. — №705. — С. 36—40.
9. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей: практич. руководство: пер. с англ.; под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина / Ш. Шерлок, Дж. Дули. — М.: Гэотар-медиа, 2002. — 864 с.
10. Эклампсия. Причины ее развития (сообщение 1) / Х.Х. Хапий, Ю.С. Подольский, Н.Х. Хапий, Д.А. Хисматуллин // Вестн. интенсивн. терапии. — 2005. — №4. — С. 28—29.
11. Delic R. Optimal laboratory panel for predicting preeclampsia / R. Delic, M. Stefanovic // J. Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. — 2010. — Vol. 23, №1. — P. 96—102.
12. Effect of maternal chronic hypoxic exposure during gestation on apoptosis in fetal rat heart / S. Bae, Y. Xiao, G. Li [et al.] // Am. J. Physiol. — 2003. — Vol. 285. — P. 983—990.
13. Increased levels of cell-free hemoglobin, oxidation markers, and the antioxidative heme scavenger al-microglobulin in preeclampsia / M. G. Olsson, M. Centlow, S. Rutardottir [et al.] // Free Radical Biology and Medicine. — 2010. — Vol. 48, №2. — P. 284—291.
14. Preeclampsia, soluble fms-like tyrosine kinase 1, and the risk of reduced thyroid function: nested case-control and population based study / R. J. Levine, L. J. Vatten, G. L. Horowitz [et al.] // British Med. J. — 2009. — Vol. 339, №7734. — P. 1355—1359.
15. Richter C. Eclampsia complicated by abdominal compartment syndrome / C. Richter // Am. J. Perinatology. — 2009. — Vol. 26, №10. — P. 751—753.
16. Sankaralingam S. Arginase contributes to endothelial cell oxidative stress in response to plasma from women with preeclampsia / S. Sankaralingam, H. Xu, S. T. Davidge // Cardiovasc. Res. — 2010. — Vol. 85, №1. — P. 194—203.
17. Toth C.A. Liver endocytosis and Kupffer cells / C. A. Toth, P. Thomas // Hepatology. — 1992. — Vol. 16. — P. 255.

ВПЛИВ ПРЕЕКЛАПСІЇ МАТЕРІ НА МАКРОФАГАЛЬНУ СИСТЕМУ ПЛОДА ТА НОВОНАРОДЖЕНОГО

О. С. Проценко

Резюме. Вивчено морфометричні особливості зірчастих ретикулоендотеліоцитів (ЗРЕ) печінки плодів і новонароджених, народжених від матерів із преєклампсією. Встановлено, що ступінь вираженості морфологічних показників ЗРЕ печінки залежить від тяжкості преєклампсії матері. Максимальний рівень компенсаторно-приспосувальних механізмів ЗРЕ визначається при преєклампсії середнього ступеня тяжкості, тоді як при тяжкій преєклампсії спостерігається виснаження механізмів адаптації та ознаки пригнічення клітинного метаболізму.

Ключові слова: печінка, гепатоцити, зірчасті ретикулоендотеліоцити, новонароджений, плід, преєклампсія.

EFFECT OF MOTHER'S PREECLAMPSIA ON THE LIVER MACROPHAGE SYSTEM OF FETUSES AND NEWBORNS

Ye. S. Protsenko

Summary. Morphometric parameters of stellate reticuloendothelocytes (SRs) of liver in foetus and newborn, born from mothers with preeclampsia were studied. Established that the intensity of morphometric parameters of liver SRs depends on the severity of maternal preeclampsia. The maximum level of compensatory-adaptive mechanisms of SRs was registered at moderate preeclampsia, whereas at severe preeclampsia exhaustion of adaptation mechanisms and signs of depression of cellular metabolism were observed.

Key words: liver, hepatocytes, Kupffer cells, newborn, fetus, preeclampsia.