

Патология эклампсии: серия вскрытий

Jonathan L. Hecht, Jaumeordi, Carla Carrilho, Mamudo R. Ismail, Zsuzsanna K. Zsengeller, S. Ananth Karumanchi, and Seymour Rosen

Сокращенный вариант. Адаптировано – С.А. Шуряк

Цель исследования: описание основных поражений в печени, головном мозге и почках, обнаруженных при вскрытии женщин, умерших от эклампсии, и характеристика поражения эндотелия.

Материалы и методы. Случаи были отобраны в исследовании, охватывающем 317 материнских смертей (2003–2006 гг.), проведенном в Центральной больнице Мапуту (Мапуту, Мозамбик) в сотрудничестве с ISGlobal (Барселона, Испания).

С целью определения соответствующих поражений были проанализированы гистологические препараты с использованием эндотелиальных, гистиоцитарных и тромбоцитарных маркеров (CD31, CD34, CD68, CD42B). Мелондиальдегидное окрашивание проводили для демонстрации образования свободных радикалов.

Результаты. Поражение головного мозга характеризовалось периваскулярным «отеком» (68,4%), кровоизлияниями (36,8%), образованием гемосидерина (31,6%), тромбозом мелких сосудов (10,5%) и паренхиматозным некрозом (15,8%). В секциях печени были установлены перипортальный/портальный некроз и наличие фибрина в синусоидах (72,2%) с ассоциированным медиальным некрозом печеночных артерий (44,4%). В почках наблюдался гломерулярный эндотелиоз. Эндотелиальные, гистиоцитарные и тромбоцитарные маркеры указывают на капиллярное поражение в интактной паренхиме головного мозга. Окрашивание для обнаружения образования свободных радикалов было положительным преимущественно в областях повреждения тканей, но неповрежденные глиальные/нейронные элементы были фокально позитивными в качестве свидетельства широкого распространения окислительного стресса.

Заключение. Патологические изменения в случаях эклампсии включают значительно распространенное повреждение эндотелия /сосудов в уязвимых слоях органов.

Ключевые слова: ангиогенные факторы, плацента, преэклампсия.

Преэклампсия и эклампсия – это специфические для беременности заболевания, характеризующиеся впервые возникшей гипертензией и протеинурией после 20-й недели беременности, которые могут прогрессировать до серьезного повреждения органов-мишеней: почек, печени и головного мозга. Это основная причина заболеваемости и смертности матерей и плодов во всем мире [1]. Недавние исследования эклампсии были сосредоточены на патогенной роли циркулирующих антиангиогенных белков и повреждении эндотелия [2]. Повышенные уровни антиангиогенных факторов, включая растворимую fms-подобную тирозинкиназу-1 (sFlt-1) и растворимый эндоглин (sEng), секретируемый плацентой, коррелировали с клиническими проявлениями преэклампсии и эклампсии [3–5]. На моделях животных показано, что высокие уровни sFlt-1 и sEng воспроизводят патологические признаки тяжелой преэклампсии [6]. Кроме того, у пациентов с преэклампсией обнаружено наличие окисли-

тельного стресса, который, по-видимому, коррелирует с тяжестью заболевания [7].

Гистологические данные, связанные с тяжелой и фатальной эклампсией, были хорошо описаны [8]. Теперь мы предлагаем обновленное гистологическое описание поражений печени, мозга и почек у 19 женщин, умерших от клинической эклампсии, с акцентом на эндотелиальное/сосудистое поражение.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выбор когорты

Девятнадцать случаев были отобраны из проведенного в Мозамбике проспективного исследования аутопсий женщин, умерших в процессе родов в центральной больнице Мапуту (Мапуту, Мозамбик). Исследование проводилось в период с октября 2002 года по декабрь 2004 года совместно с Центром международных исследований в области здравоохранения ISGlobal-Barcelona (CRESIB, Барселона, Испания) [9]. Были включены все случаи, в которых причиной смерти являлась эклампсия. Количество случаев больше, чем первоначально сообщалось (12), потому что мы включили еще семь случаев, полученных из исследования после первоначальной публикации. Все случаи связаны с тяжелой эклампсией, приведшей к смерти. Однако карты пациентов из первоначального исследования были недоступны, поэтому мы не можем сделать подробную клиническую корреляцию соответствия развития коагулопатии, задержки роста плода или инфаркта плаценты и клинического хода заболевания.

Цель первоначальной серии аутопсий заключалась в том, чтобы установить причину смерти с акцентом на инфекционные заболевания. Эклампсия составляла 8,7% случаев, и эти случаи не были широко исследованы патологоанатомами, кроме как для исключения альтернативных причин смерти, особенно инфекции. Другие клинические данные, относящиеся к эклампсии, были рассмотрены во время вскрытия, но не были закодированы в базе данных исследований.

Ограниченная клиническая информация по 12/19 женщинам включала средний возраст при смерти 24,6 года (диапазон: 17–38), среднее число родов (паритет) 2,3 и беременностей 2,3 (диапазон: 1–9), средний гестационный возраст при рождении 30,7 недели (диапазон: 22–40 недель, всего два случая – более 36 недель). Среднее максимальное систолическое артериальное давление составляло 185 мм рт.ст., а среднее максимальное диастолическое артериальное давление составляло 125 мм рт.ст. Данных о протеинурии не было.

Среди 19 женщин 11 были ВИЧ-положительные, а ВИЧ-статус двух женщин был неизвестен. Девять из 19 женщин также имели в анамнезе малярию.

Это было проспективное исследование, которое включало все последовательные материнские смерти в течение периода исследования. В каждом случае семья давала вербальное информированное согласие на вскрытие. Протокол исследования был одобрен Национальным комитетом по этике в Мозамбике, комитетом по обзору этики клинической больницы Барселоны и институциональным смотровым советом Медицинского центра Бет-Израэль Дняконесс.

Лабораторные методы

Для выявления соответствующих поражений были проанализированы окрашенные гематоксилином и эозином (H & E) препараты, парафиновые блоки были окрашены Люксол быстрым голубым (Luxol fast blue, LFB) (мозг) и трихромом по Массону (печень), эндотелиальными, гистиоцитарными и тромбоцитарными маркерами (CD31, CD34, CD68, CD42B), а для выявления генерации свободных радикалов – малондиальдегидом (MDA).

Иммуногистохимия

Иммуногистохимическую окраску проводили на срезах 4 мкм фиксированной формалином, включенной в парафин ткани с использованием демаскировки антигена и двухступенчатого полимерного метода, конъюгированного с пероксидазой (Envision Plus-DAKO, Санта-Барбара, Калифорния, США). Хромогеном был DAB Plus (DAKO, Санта-Барбара, Калифорния, США). Было использовано автоматическое окрашивание (Dako Autostainer). Первичные антитела (источник, клон, разведение) были CD31 (Dako; JC70A, предварительно разбавлен), CD34 (Dako; QBEnd 10, предварительно разбавлен), десмин (Dako; D33, предварительно разбавлен), CD68 (Dako; KP1, предварительно разбавлен) и CD42B (Leica, Buffalo Grove, IL USA, MM2 / 174, 1: 100). Окраска MDA выполнялась вручную с использованием термического восстановления (раствор для демаскировки антигена, основанный на лимонной кислоте pH6, Vector Laboratories, Берлингем, Калифорния, США). Препараты промывали в забуференном фосфатом физиологическом растворе (PBS) с последующим 15-минутным гашением эндогенной пероксидазы 3% раствором перекиси водорода в дистиллированной воде.

Для блокирования неспецифического связывания препараты инкубировали при 37 °C с 2,5% нормальной конской сывороткой в PBS в течение 40 мин. Кроличьи поликлональные антитела (anti-MDA rabbit polyclonal ab #ab6423 IgG; ABCAM) использовали 1:500 в течение 40 мин при температуре 37 °C. Затем препараты промывали в PBS и проявляли с использованием набора для обнаружения полимеров ImmPRESS(tm) HRP Anti-Rabbit IgG (Пероксидаза) в соответствии с указаниями (Vector Laboratories). Препараты контрастировали гематоксилином, дегидратировали и приготавливали для микроскопического исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ**Матка**

Все пациентки были сразу после родов. Однако плацента не была доступна для осмотра патологоанатомом. В плацентарной площадке матки присутствовала децидуальная васкулопатия в виде разрывов эндотелия и фибриноидного некроза неизмененных маточных артерий (рис. 1). Это повреждение морфологически подобно тому, что наблюдаются в свободных мембранах в плацентах, полученных после тяжелой преэклампсии [10].

Печень

В большинстве случаев наблюдаются связанные с эклампсией изменения в печени (таблица, рис. 2 и 3). Поражения преимущественно присутствовали в перипортальных образцах. Острые изменения включали портальные кровоизлияния и перипортальную дилатацию синусоидов. Подострые повреждения включали некроз гепатоцитов с заметным перипортальным отложением фибрина, некоторые – с сопутствующим вращением эндотелия, простирающимся от областей смежного некроза. Печеночные артерии были нормального калибра, но в большинстве случаев наблюдалось, по меньшей мере, их фокальное интрамуральное утолщение за счет фибриноидной трансформации. Тромбоз небольших печеночных артерий фиксировали редко. Поражения, как правило, ограничивались перипортальной зо-

ной, но в некоторых случаях выявляли сливной некроз. Степень некроза может быть связана с сердечно-сосудистым коллапсом, но детальная клиническая информация не доступна для корреляции. Не было обнаружено существенной жировой трансформации гепатоцитов, а замороженные ткани для гистохимического окрашивания не были доступны. Не было обнаружено ни лобулярного, ни портального воспаления, а также застоя желчи.

Окрашивание CD31 и CD34 (рис. 4 и 5) показало уменьшение интенсивности окраски синусоидов. Гранулярная окраска присутствовала в области отложения фибрина, представляя связанные тромбоциты, выделенные окраской CD42B. При окраске портальных трактов CD31 было зафиксировано расширение и фрагментация артериальной стенки с прерывистым окрашиванием эндотелия. Окрашивание CD31 контрольной печени (фиг.5C) показывает его специфичность к эндотелиальным клеткам портальной артерии и печеночных синусоидов. Фоновое окрашивание при использовании CD34 обычно было менее интенсивным, но фрагментация артериальной стенки была явной.

Головной мозг

Паренхиматозное поражение преобладало в белом веществе и варьировалось от легкого отека до обширного некроза белого вещества (рис. 6 и 7). Большие области геморрагического некроза могли представлять области вклинения (корреляция с макроскопическим обследованием не была доступна в наших случаях), но результаты согласуются с данными, которые были описаны на магнитно-резонансной томографии у женщин с эклампсией [11].

Наблюдалось расширение периваскулярного пространства головного мозга Вирхова–Робина, наиболее заметное в белом веществе. Эти сосудистые поражения также фиксировали в жизнеспособных тканях без отека. Вокруг больших артерий это пространство содержало гемосидерин-нагруженные макрофаги, что указывает на хроническое просачивание через стенку сосудов, однако при H&E эндотелий и медиа не имели признаков поражения и не было обнаружено наличия тромбов за пределами зон паренхиматозного инфаркта с вторичным тромбозом.

Окраска CD31 (рис. 7) показала меньшую интенсивность окрашивания эндотелия относительно контрольной нормы. В периваскулярном пространстве обнаружены окрашенные частицы, соответствующее тромбоцитам (CD42B-положительные) и макрофагам (CD68-положительные). Макрофаги также наблюдались в очагах инфаркта.

При окраске MDA обнаружено повышенную экспрессию в кортикальных нейронах и глии при начальном поражении, неповрежденный мозг вдали от областей некроза и кровоизлияния (рис. 8). Это предполагает подострое/хроническое и более обширное повреждение, чем было замечено при H&E.

Почки

Эклампсия ассоциируется с характерным почечным поражением, известным как гломерулярный эндотелиоз, при котором наблюдается потеря эндотелиальных клеток гломерулярных клубочков и эндотелиальной фенестрации [12]. Мы выявляли гломерулярные повреждения почек, включая набухание эндотелия с расширенными бескровными клубочками и «затупленными» дольками (рис. 9), что было описано ранее [12]. В двух случаях фиксировали некроз афферентной артериолы или капсулы клубочка.

В других доступных для обзора органах были обнаружены неспецифические изменения, связанные с коагулопатией и микроангиопатией. Наблюдался общий застой легких с очагами альвеолярных кровоизлияний. В селезенке обнаружено массивное расширение красной пульпы с непостоянным экстрамедуллярным гемопоэзом.

Надпочечники и сосудистые сплетения головного мозга не были доступны для обзора.

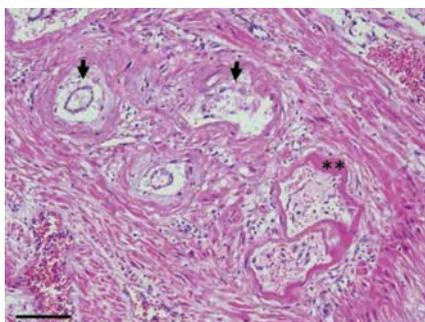


Рис. 1. Плацентарная площадка матки с децидуальной васкулопатией в III триместре. Хроническое поражение сосудов с фрагментацией эндотелия, отслоением (стрелка) и фибриноидным некрозом (***) стенки сосуда. Масштаб 100 мкм

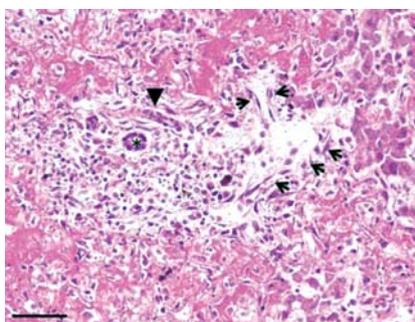


Рис. 2. Портальный тракт с дилатацией и муральной деструкцией печеночной артерии. Около остатков артерии (головка стрелки) находится нетипичное пространство, выложенное пухлыми, несколько дезорганизованными эндотелиальными клетками (стрелки). Потеря гепатоцитов и синусоидальный фибриноид видны выше и ниже портального тракта. Желчные протоки (*) не подвержены воздействию. В макрофагах отмечается небольшое количество пигмента гемосидерина. Масштаб 100 мкм

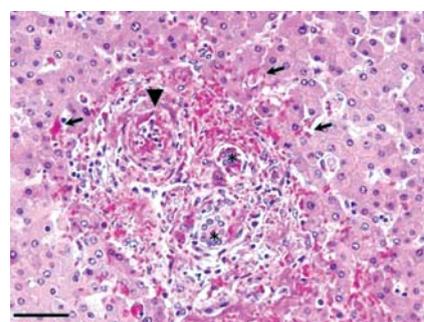


Рис. 3. Портальный тракт с менее выраженным поражением. Артерия (головка стрелки) более легко узнаваема, но ее стенки с фибриноидными изменениями. На нижнем крае поля наблюдаются синусоидальные перипортальные отложения фибрина с некрозом гепатоцитов. В портальном тракте зафиксировано стромальное кровоизлияние, распространяющееся в пространство Disse (стрелки). Не наблюдается воспаления, стаза желчи или стеатоза. Желчные протоки (*) не поражены. Масштаб 100 мкм

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы приводим описание результатов аутопсий, связанных с эклампсией, подтверждая характерные поражения в мозге, печени и почках и подчеркивая роль эндотелиального повреждения во всех органах. В данном исследовании предлагается обновленная интерпретация патологического процесса эклампсии с использованием иммуногистохимического метода для подтверждения повреждающего действия циркулирующих плацентарных факторов на эндотелий восприимчивых сосудов.

Головной мозг

Поражение головного мозга, типично описанное при эклампсии, включает в себя массивный отек мозга и белого вещества, изменения, описанные при синдроме обратимой задней лейкоэнцефалопатии, а также очевидный и обширный некроз [11]. Однако помимо отека головного мозга мы смогли идентифицировать ранние поражения, такие, как потеря эндотелиальных маркеров CD31 и CD34 в отдельных капиллярах при интактности остальных смежных капилляров. В этих сосудах всякий раз присутствовали тромбоциты, иногда прилипающая к поверхности просвета и образуя агрегаты. Маленькие зоны некроза были выделены пятнами LFB при паразитической интактности окружающих аксонов. Области некроза содержали CD68-положительные макрофаги и клеточные фрагменты и были положительными для маркера тромбоцитов CD42B. В визуально неповрежденных областях обнаружено экспрессию MDA в нейронах и глии, предполагающую нитративный стресс и образование свободных радикалов как более тонкое повреждение большей области мозга. Повреждения в головном мозге не являются специфическими. Мы наблюдали подобные изменения при других формах системного эндотелиального повреждения, таких, как тромботическая микроангиопатия, которая включает атипичный гемолитический уремический синдром, злокачественную гипертензию и антифосфолипидный синдром.

Печень

Характер поражения печени уникален для эклампсии. Повреждения печени также отражали повреждение эндотелия, но обычно были более развиты и ассоциировались с некрозом и отложением фибрина. Последовательная картина повреждения печени была хорошо документирована Шиха-

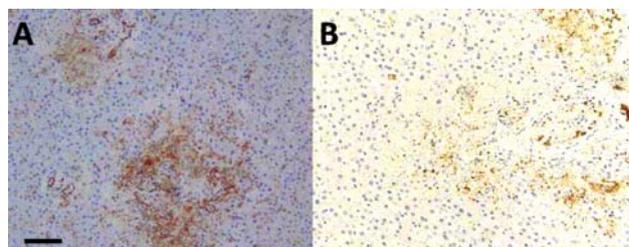


Рис. 4. Окрашенные CD31 (A) портальные тракты с гранулами фибриноидных отложений, представляющие собой захваченные тромбоциты (B) в тромбе (окрашивание CD42B). Масштаб 100 мкм

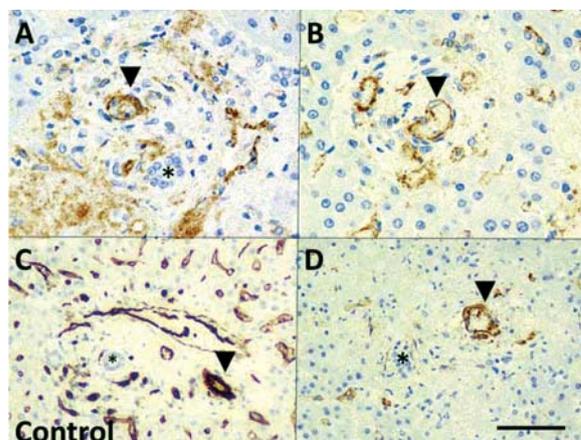


Рис. 5. Окрашенные CD31 портальные тракты с увеличением и фрагментацией артериальной стенки с прерывистым окрашиванием эндотелия (A, B). Окрашивание CD31 контрольной печени (C) показывает его специфичность для эндотелиальных клеток портальной артерии и синусоидов. Окрашивание CD34 (D) менее интенсивно, но фрагментация артериальной стенки очевидна. Желчные протоки (*), артерии (головка стрелки). Масштаб 100 мкм

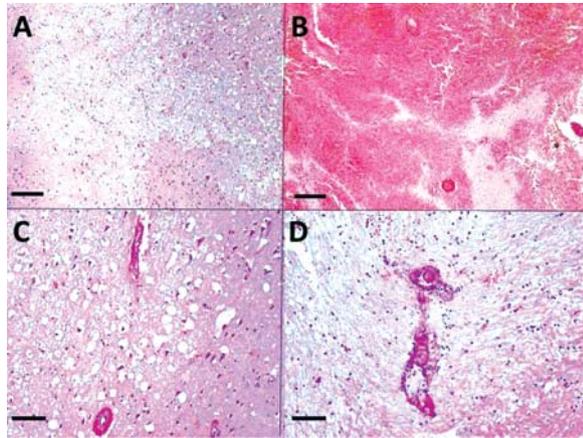


Рис. 6. Секции головного мозга с разными вариантами ишемического повреждения с заметным отеком и фрагментацией (А) и зонами геморрагического некроза (В). В артериях малого калибра наблюдается расширение периваскулярного пространства с кровоизлияниями и тромбозом с муральным некрозом (D). Масштаб панелей А–В 100 мкм. Масштаб панелей С–D 50 мкм

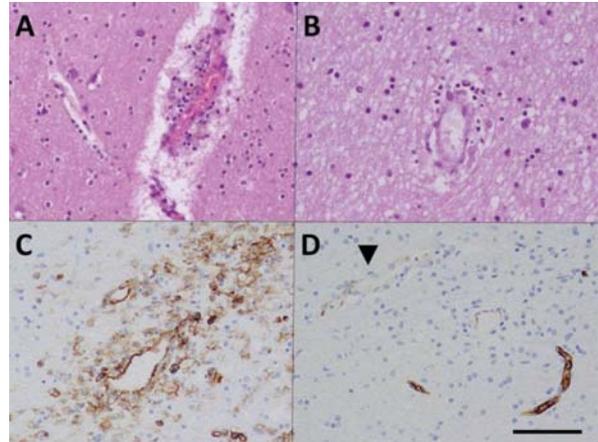


Рис. 7. Секции мозга с небольшими артериями с фрагментацией эндотелия (А). Обращает внимание нерегулярный контур просвета сосуда и дезорганизация стенки сосудов с соответствующими вкраплениями лимфоцитов (В). В некоторых периваскулярных пространствах присутствует hemosiderin, что предполагает подострое кровоизлияние. В периваскулярном пространстве и паренхиме ткани мозга CD31-окрашивание (С) показывает нерегулярность стенки сосуда с окрашенными частицами, вероятно, тромбоцитами (окраска CD42В не показана). CD34 (D) фиксирует потерю окраски в пораженных артериях из-за повреждения и потери эндотелиальных клеток. Масштаб 100 мкм

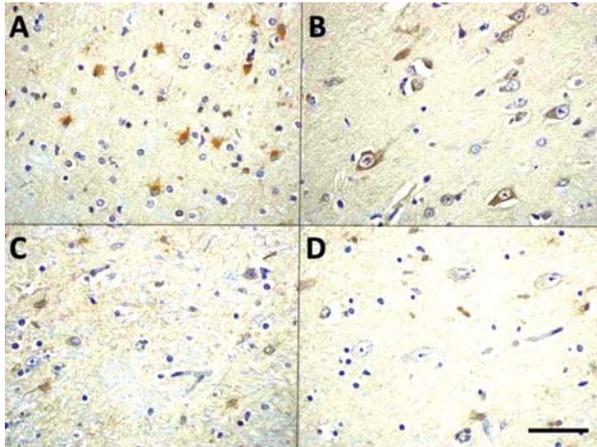


Рис. 8. Малондальдегидная иммуногистохимия фиксирует повышенное окрашивание в глии и нейронах в исследуемых случаях (А–В) по сравнению с контрольными (С–D). Масштаб 50 мкм

ном и Линчем [8]. Первоначальные локальные кровоизлияния, простирающиеся от поврежденных печеночных артерий и расширенных синусоидов, приводят к осаждению фибрина в течение 3–18 ч с дальнейшим процессом восстановления и эндотелизации в течение следующих 2 дней. У выживших женщин наблюдается разрешение повреждений с инфильтрацией макрофагов в течение следующих нескольких недель.

Интересным аспектом поражений печени было их постоянное перипортальное расположение, эта особенность давно является общепризнанной [13,14]. Шихан и Линч предположили, что начальным событием было системное вазомоторное повреждение артерий, что привело к локальному увеличению артериального давления в синусоидах. Вместе с тем в нашей серии представлены поражения в различные периоды, которые совпадали с началом процесса и предшествовали возникновению тяжелых симптомов, включая «токсический кризис» (судороги или кома). Наличие фибриноидного некроза в печеночных артериях, скорее, связано с васкулопатией, а не с вторичными изменениями вследствие обширного осаждения фибрина. Long et al. описывают пери-

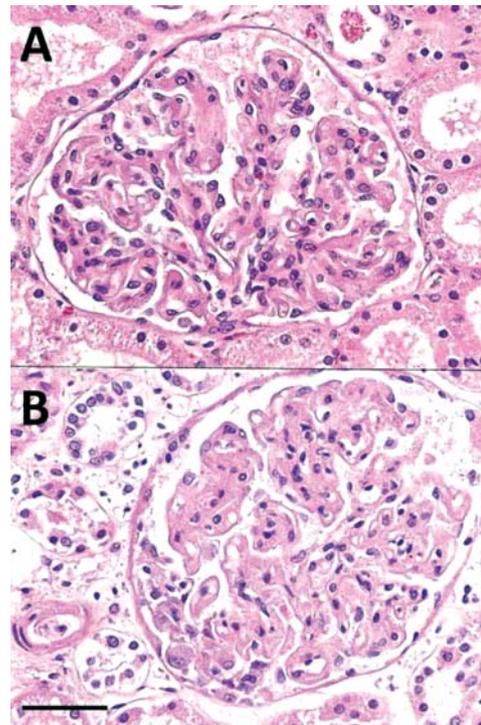


Рис. 9. Секция почек с гломерулярным эндотелиозом с увеличенными бескровными гломерулами и «затупленными» лобулами. Масштаб 50 мкм

портальное повреждение как результат плохой перфузии в печеночной артерии из-за высоких уровней ренина при эклампсии [15]; перфузия или гипоксическое повреждение обычно влияют на периферическую область Зоны 3, связанную с уменьшением градиента кислорода между Зоной 1 и

Частота острых и подострых поражений головного мозга и печени

Поражение	Число случаев	%
<i>Мозг, n=19</i>		
Расширение периваскулярного пространства	13	68,4
Периваскулярное кровоизлияние (острое)	7	36,8
Периваскулярный гемосидерин (хронический)	6	31,6
Тромбоз мелких сосудов (острый)	2	10,5
Адгезия тромбоцитов	2	10,5
Сосуды только с набуханием /разрывом эндотелия	3	15,8
Паренхимальный ишемический некроз, острый (фрагментация ткани и кровоизлияние)	3	15,8
Паренхимальный ишемический некроз, подострый (некроз с макрофагами)	2	10,5
<i>Печень, n=18</i>		
Портальное / перипортальное кровоизлияние с некрозом гепатоцитов (острое)	12	66,7
Перипортальное отложение фибрина в синусоидах с организацией (подострое)	13	72,2
Перипортальная эндотелизация синусоидов	11	61,1
Перипортальный некроз (острый)	13	72,2
Артериальный тромбоз	1	5,6
Медиальный некроз	8	44,4
Только набухание /разрыв эндотелия	6	33,3

Зоной 3. Видимые отложения фибрина в синусоидах также нехарактерны для ишемического повреждения.

Гистологические изменения в мозге и печени показывают значительно распространенное поражение с участием сосудов размером от артерий до капилляров. Это может быть связано с прямым воздействием циркулирующих ангиогенных факторов на эндотелий.

Животные модели эклампсии с измененной экспрессией sFlt-1 или связанные с ангиогенными белками, такими, как растворимый эндоглин (sEng), демонстрируют признаки тяжелой преэклампсии [6, 16] с эндотелиозом, сходным с децидуальной васкулопатией, наблюдаемой в человеческой плаценте [17]. У крыс, получавших sEng после того, как были подвержены первичному воздействию sFlt-1, обнаружены поражения печени, подобные тем, которые наблюдаются при эклампсии. Кроме того, экспериментальная сверхэкспрессия sFlt-1 у мышей через вирусный вектор вызывает картину некроза печени, подобную той, которая наблюдается при тяжелой преэклампсии [18]. Другие сывороточные факторы также могут играть определенную роль.

Abildgaard et al. предполагают, что повреждение гепатоцитов может быть вызвано FasL, полученным из плаценты (CD95L).

Содержание FasL в ворсистом трофобласте выше при гемолизе, повышенном содержании ферментов печени и HELLP-синдроме, чем при преэклампсии, а концентрация FasL в материнской крови повышается при HELLP. FasL запускает продукцию фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), который может индуцировать апоптоз и некроз гепатоцитов [19].

Почка

Одним из первых заметных клинических проявлений преэклампсии является протеинурия. Однако гистологические изменения в почках гораздо менее выражены, чем в других органах, без некроза или кровоизлияний. Эндотелиоз является первичным гломерулярным поражением при преэклампсии, но его трудно продемонстрировать без электронной микроскопии при легких повреждениях. Здесь мы демонстрируем наличие эндотелиального повреждения в печени, головном мозге и почках женщин, умерших от эклампсии. Характерными особенностями этих поражений являются отек, отложение

фибрин, кровоизлияние и некроз в окружающих тканях, предполагающие повышенную проницаемость стенок сосудов, спазм или окклюзию поврежденных сосудов. Однако, в отличие от децидуальной васкулопатии в плаценте, в сосудах печени и мозга редко обнаруживается заметный тромбоз и muralный некроз. Отсутствие деструктивных изменений в виде децидуальной васкулопатии, обнаруженной в плаценте, указывает на более острое поражение системных сосудов.

Несмотря на разницу в морфологии, возможно, что тип повреждения в децидуальных и системных сосудах одинаков. Эклампсия не оказывает одинакового воздействия на все органы. Поражение преимущественно затрагивает области сосудистой сети с фенестрированным эндотелием, вызывая кровоизлияние в мозг, надпочечники и печень [20]. Известно, что сосудистая система этих органов чувствительна к воздействию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) из-за поддержания эндотелиальной фенестрации и гомеостаза [2].

Возможно, антагонизм VEGF через sFlt-1 напрямую вызывает повреждение эндотелия и потерю фенестрации, что приводит к гипертонии и метаболическому стрессу при тяжелой преэклампсии и эклампсии [21–23]. Это подтверждает необходимость в дальнейших исследованиях с использованием электронной микроскопии для характеристики сосудистых поражений на человеческих и животных моделях тяжелой преэклампсии.

В почках, по-видимому, поражается только гломерулярная сосудистая сеть. Мы предполагаем, что почка отличается от других органов тем, что управление кровотоком модулируется функцией клубочкового пучка. Кроме того, экспрессия VEGF в клубочках человека очень велика, что делает их особенно восприимчивыми к высокому содержанию анти-VEGF-веществ, приводящих к поражению (эндотелиозу), а связывание лигандов уменьшает количество таких элементов в эфферентном артериолярном кровотоке [24]. К тому же поражение клубочкового пучка само по себе уменьшает эфферентный артериолярный кровоток. Таким образом, комбинация связывания лигандов и уменьшения гломерулярного кровотока теоретически служит для защиты тканей почек. Более того, уменьшение гломерулярного кровотока уменьшает тубулярный транспорт и соответственно потреб-

ность в кислороде, поэтому увеличивается доступность кислорода для почечной паренхимы.

ВЫВОДЫ

Мы предоставили обновленное описание классических поражений эклампсии и использовали эндотелиальные,

гистиоцитарные и тромбоцитарные маркеры для изучения и описания особенностей эндотелиального и сосудистого повреждения. Будущие исследования необходимы для корреляции повреждений плаценты и уровня антиангиогенных факторов с распространением эндотелиального повреждения при эклампсии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Duley L. The Global Impact of Pre-Eclampsia and Eclampsia, *Semin. Perinatol.* 2009;33:130–137.
- Powe CE, Levine RJ, and Karumanchi SA. Preeclampsia, A Disease of the Maternal Endothelium: The Role of Antiangiogenic Factors and Implications for Later Cardiovascular Disease, *Circulation.* 2011;123:2856–2869.
- Hod T, Cerdeira AS, and Karumanchi SA. Molecular Mechanisms of Preeclampsia, *Cold Spring Harbor Perspect. Med.* 2015;5:a023473. ?
- Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, Sibai BM, Epstein FH, Romero R, Thadhani R, Karumanchi SA, and Group CS. Soluble Endoglin and other Circulating Antiangiogenic Factors in Preeclampsia, *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 992–1005.
- Vaisbuch E, Whitty JE, Hassan SS, Romero R, Kusanovic JP, Cotton DB, Sorokin Y, and Karumanchi SA. Circulating Angiogenic and Antiangiogenic Factors in Women with Eclampsia, *Am. J. Obstetrics Gynecol.* 2011; 204: 152 e1–e9.
- Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, Kim YM, Bdoolah Y, Lim KH, Yuan HT, Libermann TA, Stillman IE, Roberts D, D'Amore PA, Epstein FH, Sellke FW, Romero R, Sukhatme VP, Letarte M, and Karumanchi SA. Soluble Endoglin Contributes to the Pathogenesis of Preeclampsia, *Nat. Med.* 2006; 12:642–649.
- Roberts JM and Hubel CA. Oxidative Stress in Preeclampsia, *Am. J. Obstetrics Gynecol.* 2004;190: 1177–1178.
- Sheehan HL and Lynch JB. Pathology of Toxaemia of Pregnancy. Williams and Wilkins Company, Baltimore, 1973.
- Menendez C, Romagosa C, Ismail MR, Carrilho C, Saute F, Osman N, Machungo F, Bardaji A, Quinto L, Mayor A, Nanche D, Dobano C, Alonso PL, and Ordi J. An Autopsy Study of Maternal Mortality in Mozambique: The Contribution of Infectious Diseases, *PLoS Med.* 2008;5:e44.
- Hecht JL, Zsengeller ZK, Spiel M, Karumanchi SA, and Rosen S. Revisiting Decidual Vasculopathy, *Placenta.* 2016;42:37–43.
- Schwartz RB, Feske SK, Polak JF, DeGirolami U, Iaia A, Beckner KM, Bravo SM, Klufas RA, Chai RY, and Repke JT. Preeclampsia-Eclampsia: Clinical and Neuroradiographic Correlates and Insights into the Pathogenesis of Hypertensive Encephalopathy, *Radiology.* 2000;217:371–376.
- Stillman IE and Karumanchi SA. The Glomerular Injury of Preeclampsia, *J. Am. Soc. Nephrol.: JASN.* 2007;18:2281–2284.
- Antia FP, Bharadwaj TP, Watsa MC and Master J. Liver in Normal Pregnancy, Pre-eclampsia, and Eclampsia, *Lancet.* 1958;2:776–778.
- Tsokos M, Longauer F, Kardosova V, Gavel A, Anders S, and Schulz F. Maternal Death in Pregnancy from HELLP Syndrome. A Report of Three Medico-Legal Autopsy Cases with Special Reference to Distinctive Histopathological Alterations, *Int. J. Legal Med.* 2002;116:50–53.
- Long RG, Scheuer PJ, and Sherlock S. Pre-Eclampsia Presenting with Deep Jaundice, *J. Clin. Pathol.* 1977;30:212–215.
- Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, Libermann TA, Morgan JP, Sellke FW, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP, and Karumanchi SA. Excess Placental Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase 1 (sFlt1) May Contribute to Endothelial Dysfunction, Hypertension, and Proteinuria in Preeclampsia, *J. Clin. Invest.* 2003;111:649–658.
- McCarthy FP, Kingdom JC, Kenny LC, and Walsh SK. Animal Models of Preeclampsia; Uses and Limitations, *Placenta.* 2011;32:413–419.
- Mahasreshiti PJ, Kataram M, Wang MH, Stockard CR, Grizzle WE, Carey D, Siegal GP, Haisma HJ, Alvarez RD, and Curiel DT. Intravenous Delivery of Adenovirus-Mediated Soluble FLT-1 Results in Liver Toxicity, *Clin. Cancer Res.: Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 2003;9:2701–2710.
- Abildgaard U and Heimdal K. Pathogenesis of the Syndrome of Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelet Count (HELLP): A Review, *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2013;166:117–123.
- Govan AD. The Histology of Eclamptic Lesions, *J. Clin. Pathol. Suppl.* 1976;10:63–69.
- Iwakiri Y, Shah V, and Rockey DC. Vascular Pathobiology in Chronic Liver Disease and Cirrhosis - Current Status and Future Directions. *J. Hepatol.* 2014;61:912–924.
- Lazarus A and Keshet E. Vascular Endothelial Growth Factor and Vascular Homeostasis, *Proc. Am. Thoracic Soc.* 2011;8:508–511.
- Maharaj AS, Walshe TE, Saint-Geniez M, Venkatesha S, Maldonado AE, Himes NC, Matharu KS, Karumanchi SA, and D'Amore PA. VEGF and TGF-beta are Required for the Maintenance of the Choroid Plexus and Ependyma, *J. Exp. Med.* 2008;205:491–501.
- Brown LF, Berse B, Tognazzi K, Manseau EJ, Van de Water L, Senger DR, Dvorak HF, and Rosen S. Vascular Permeability Factor mRNA and Protein Expression in Human Kidney, *Kidney Int.* 1992;42:1457–1461.

Статья поступила в редакцию 21.07.17