

DOI: 10.26693/jmbs03.06.020

УДК 616.36-091.8-053.18:618.3-06-001.8

Зотова А. Б.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕЧЕНИ ДОНОШЕННЫХ МЕРТВороЖДЕННЫХ, РАЗВИВАЮЩИХСЯ В УСЛОВИЯХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ МАТЕРИ

Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина

zotovaal@ukr.net

Одним из ведущих факторов, приводящих к дефициту кислорода у плода, является гипертензия беременных, которая часто является причиной преждевременных родов и имеет высокий процент перинатальной смертности, а также приводит к множеству тяжелых состояний, среди которых: отслойка нормально расположенной плаценты, прогрессирующая плацентарная недостаточность, синдром задержки роста плода, что закономерно проявляется различными отклонениями в состоянии здоровья новорожденного. Целью данной работы явилось выявление морфологических особенностей печени доношенных мертворожденных, рожденных от матерей с гипертонической болезнью II стадии. Материалом исследования послужила ткань печени мертворожденных сроком гестации 37–40 недель. Весь исследуемый материал был разделен на две группы. В группу сравнения вошли мертворожденные, от здоровых матерей (12 случаев), умерших по причине острого нарушения пуповинно-плацентарного кровообращения и родовой травмы. Исследуемую группу составили мертворожденные, выношенные в условиях хронической внутриутробной гипоксии, обусловленной наличием у матери гипертонической болезни II стадии (25 случаев). В ходе проведенного исследования у доношенных мертворожденных, развивающихся в условиях хронической внутриутробной гипоксии, отмечалось достоверное снижение массы тела на 14,7 % и снижение длины тела на 6%; увеличение коэффициента масса печени/масса тела мертворожденных исследуемой группы на 28,95%.

Хроническая внутриутробная гипоксия, обусловленная наличием у матери гипертонической болезни II стадии, оказывает неблагоприятное влияние на морфологическое состояние как паренхиматозного, так и сосудисто-стромального компонентов печени мертворожденных. Данные изменения в дальнейшем онтогенезе могут привести к развитию патологии гепатобилиарной системы у таких детей.

Ключевые слова: хроническая внутриутробная гипоксия, гипертоническая болезнь, мертворожденный, печень.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Исследование проводится в рамках научно-исследовательской работы кафедры анатомии человека Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина «Выявление влияния патологии матери на развитие организма плода и новорожденного», № государственной регистрации 0117U004838.

Введение. Гипоксическое состояние плода и новорожденного занимает одно из первых мест среди причин перинатальной заболеваемости и смертности. Одним из ведущих факторов, приводящих к дефициту кислорода плода, является гипертензия беременных, которая часто становится причиной преждевременных родов и имеет высокий процент перинатальной смертности [3]. Кроме этого, наличие артериальной гипертензии у беременной может привести к множеству тяжелых состояний, среди которых: отслойка нормально расположенной плаценты, прогрессирующая плацентарная недостаточность, синдром задержки роста плода (СЗРП), а в тяжелых случаях – асфиксия и гибель плода [16].

Хроническая фетоплацентарная недостаточность и сопутствующая ей хроническая внутриутробная гипоксия (ХВГ) приводят к изменению гистогенеза печени плода, что, по данным литературы, может проявиться морфофункциональной незрелостью органа, а именно: изменением массы печени, асинхронным развитием стромального и паренхиматозного компонентов [5, 11, 14].

Так у новорожденных, перенесших ХВГ, отмечают нарушения функции печени и, как следствие, изменения гомеостаза. Имеются данные, что перенесенная перинатальная гипоксия, как острая, так и хроническая, приводят к повышению уровня гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) в плазме крови, что связано с активацией мембранодеструкции у таких

детей. При этом отмечено достоверное увеличение данного показателя пропорционально степени перенесенной асфиксии в родах [4].

Таким образом, нарушения внутриутробного развития плода в условиях хронической фетоплацентарной недостаточности у беременных на фоне артериальной гипертензии закономерно приводят к различным отклонениям в состоянии здоровья новорожденных [3].

В литературе имеются данные о морфологических особенностях печени плодов и новорожденных от матерей с анемией, преэклампсией, сахарным диабетом [11, 13, 15]. Однако морфологических данных печени мертворожденных от матерей с гипертонической болезнью II стадии, в доступной литературе найти не удалось. На наш взгляд изучение данной проблемы является весьма актуальной, так как распространенность гипертонической болезни у женщин репродуктивного возраста и беременных неуклонно растет [3]. Все это обуславливает актуальность и необходимость настоящего исследования.

Цель исследования – выявить морфологические особенности печени у доношенных мертворожденных, рожденных от матерей с гипертонической болезнью.

Материал и методы исследования. Исследование проводили на препаратах печени мертворожденных сроком гестации 37–40 недель, которые были получены во время секционных исследований, выполненных на базе КУОЗ «Харьковский городской перинатальный центр». Исследования были проведены в соответствии с требованиями «Инструкции о проведении судебно-медицинской экспертизы» (Приказ МОЗ Украины №6 от 17.01.1995), в соответствии с требованиями и нормами, типичным положением по вопросам этики МОЗ Украины № 690 от 23.09.2009 г., «Порядка изъятия биологических объектов у умерших, тела которых подлежат судебно-медицинской экспертизе и патологоанатомическому исследованию, для научных целей» (2018).

Весь исследуемый материал был разделен на две группы. В группу сравнения (группа I) вошли мертворожденные, от здоровых матерей (12 случаев), умерших по причине острого нарушения пуповинно-плацентарного кровообращения и родовой травмы. Исследуемую группу (группа II) составили 25 мертворожденных, подвергшиеся влиянию ХВГ, возникшей в результате хронической плацентарной недостаточности, которая была обусловлена наличием у матери гипертонической болезни II стадии.

Перед вскрытием измеряли массу и длину тела, а во время вскрытия измеряли органометриче-

ские показатели печени, затем вычислялся коэффициент, показывающий соотношение массы органа к массе тела (показатель массы печени делили на показатель массы тела).

Для морфологического исследования из печени вырезали кусочки из трех зон и фиксировали их в 10% растворе нейтрального формалина. Затем материал подвергали стандартной проводке через спирты увеличивающейся концентрации, жидкость Никифорова (96% спирт и диэтиловый эфир в соотношении 1:1), хлороформ, после чего заливали парафином. Из приготовленных блоков делали серийные срезы толщиной 4–5 мкм. Морфологические печень изучали с использованием гистологических (гематоксилином и эозином, пикрофуксином по методу ван Гизон) окрасок. При обзорной микроскопии оценивали общий характер строения печени, наличие дистрофических изменений, общее состояние стромы органа, состояние микроциркуляторного русла.

Комплекс гистологических исследований проводили на микроскопе Olympus BX-41 (Япония). Полученный цифровой массив данных подвергали статистической обработке с использованием программы Microsoft Excel. При определении степени вероятности допускали точность $p < 0,05$ [8].

Результаты исследования и их обсуждение. Антропометрические данные доношенных мертворожденных группы I и группы II представлены в **таблице 1**.

Таблица 1 – Антропометрические данные доношенных мертворожденных группы I и группы II

Показатель	Группа I	Группа II
Масса тела, кг	3,40±0,11	2,90±0,09*
Длина тела, м	0,50±0,06	0,47±0,042*
РМП, кг/м	6,8±0,03	6,17±0,05*

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с аналогичными показателями группы I.

Масса и длина тела доношенных мертворожденных группы II были достоверно ($p < 0,05$) ниже контрольного показателя, имело место снижение и роста-массового показателя (РМП). Это свидетельствует о дефиците массы тела относительно роста, что, вероятнее всего, может быть связано с наличием ХВГ, обусловленной гипертонической болезнью у матери [2, 6]. Во время аутопсии было выявлено: слабое развитие подкожно-жировой клетчатки у мертворожденных, так же как и отложение жира в области брыжейки и перинефральной зоны.

Показатели массы печени и коэффициента масса печени/масса тела мертворожденных группы I и группы II представлены в **таблице 2**.

Таблиця 2 – Среднее значение массы печени и коэффициента масса печени/масса плода группы I и группы II

Показатель	Группа I	Группа II
Масса печени, кг	0,130±0,01	0,143±0,01*
Коэффициент масса печени/масса плода	0,038±0,001	0,049±0,003*

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с аналогичными показателями группы I.

В группе II увеличение массы печени превышало динамику роста массы плода, на что указывает достоверное ($p < 0,05$) увеличение коэффициента массы печени по отношению к массе плода.

В группе I при макроскопическом исследовании печень имела тонкую полупрозрачную блестящую капсулу, была эластичной консистенции. На разрезе ткань печени однородная, красно-бурого цвета, печеночные вены развиты правильно, равномерно полнокровны. Тогда как, изучаемый орган мертворожденных группы II на разрезе имел красно-бурю окраску и плотную консистенцию на ощупь, поверхность была покрыта гладкой полупрозрачной капсулой.

При обзорном микроскопическом исследовании препаратов печени доношенных мертворожденных группы I 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 отдельных случаях выявлены очаги экстрамедуллярного кроветворения. При анализе материалов данной группы отмечено, что острые нарушения маточно-плацентарного кровообращения с развитием острой плацентарной недостаточности, как причины смерти, проявлялись в виде незначительных альтеративных изменений, без нарушений морфофункционального состояния печени.

При обзорной микроскопии препаратов печени доношенных мертворожденных, развивавшихся в условиях ХВГ, обусловленной наличием у матери гипертонической болезни II стадии, определяются существенные морфологические изменения по сравнению с группой I. В группе II, в органе отмечается нарушение гистоархитектоники в виде неравномерной дисконкомплексации балочно-радиарного строения, умеренное полнокровие центральных вен и синусоидов. Преимущественно в центральных отделах гепатоциты зачастую в состоянии гидропической дистрофии, а перипортально в гепатоцитах обнаруживаются жировые вакуоли в виде оптических пустот при окраске гематоксилином и эозином, что, вероятнее всего,

является результатом действия ХВГ, возникающей при экстрагенитальной патологии матери [13, 15, 18] (**рис. 1**). По данным литературы, выявленные нами дистрофические изменения гепатоцитов у мертворожденных, подвергшихся влиянию ХВГ, могут быть одним из морфогенетических звеньев в развитии заболеваний печени у таких детей в дальнейшем, проявляющиеся синдромом цитолиза [4, 7].

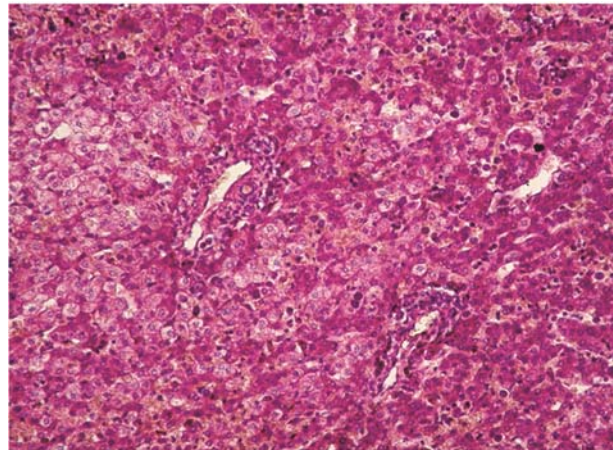


Рис. 1. Печень мертворожденного группы II. Дисконкомплексация балок, дистрофические изменения гепатоцитов, полнокровные синусоиды. Окраска гематоксилином и эозином. x 200

Обращало на себя внимание выраженное развитие стромального компонента в печени у мертворожденных группы II, что свидетельствует о наличии склеротических процессов, в развитии которых большое значение уделяется ХВГ, которая выступает в качестве основного механизма стимуляции фиброзирующих факторов роста, и, как известно, возникает в организме плода при артериальной гипертензии матери [1, 4, 11]. В печени доношенных мертворожденных группы II во всех случаях отмечалось сочетание склеротических процессов со значительными нарушениями гемодинамики (в некоторых сосудах микроциркуляторного русла выявлялись признаки стаза форменных элементов крови, выраженное их расширение и полнокровие) (**рис. 2**).

В группе II отмечались множественные мелкие очаги экстрамедуллярного кроветворения. Повидимому, преобладание очагов кроветворения у детей исследуемой группы можно объяснить негативным влиянием ХВГ, которая, как известно, приводит к незрелости и нарушениям адаптивных процессов во всех внутренних органах [9, 10, 17, 18].

Полученные нами результаты исследования совпадают с исследованиями, в которых показано, что ХВГ приводит к повреждениям печени в виде дистрофических изменений гепатоцитов, наличия

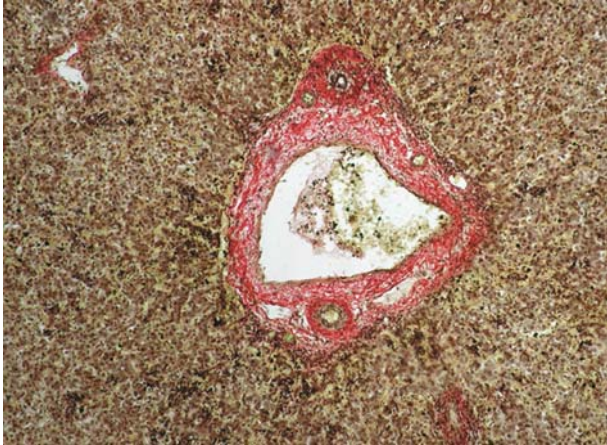


Рис. 2. Печень мертворожденного группы II. Пролиферация стромы в области портальных трактов, множественные очаги экстрамедулярного кроветворения. Окраска по методу ван Гизон. x 100

множественных очагов кроветворения, более выраженному развитию стромального компонента в печени у плодов и новорожденных, матери которых страдали сердечно-сосудистой патологией [11, 18].

Повреждение гепатоцитов, развивающиеся под влиянием хронической гипоксии, ученые связывают с ухудшением АТФ-синтезирующей способности митохондрий и развитием энергодифицитного состояния, негативно влияющего на клетки печени [15].

Таким образом, у мертворожденных, подвергшихся влиянию ХВГ, в печени на фоне признаков

незрелости, дисциркуляторных нарушений, увеличения удельного объема соединительной ткани отмечались дистрофические изменения гепатоцитов, последние обнаруживались преимущественно в центральных отделах долек, указывая на то, что именно эти отделы реагируют на гипоксию в первую очередь [7].

Выводы

1. У доношенных мертворожденных, развивающихся в условиях гипертонической болезни матери, отмечается достоверное ($p < 0,05$) снижение антропометрических показателей, а именно: дефицита массы тела на 14,7%, дефицита длины тела на 6% и снижение роста-массового показателя на 9,26%, а также увеличение коэффициента масса печени/ масса тела на 28,95%.
2. Хроническая внутриутробная гипоксия мертворожденных, обусловленная наличием гипертонической болезни матери, оказывает неблагоприятное влияние на морфологическое состояние как паренхиматозного, так и сосудисто-стромального компонента печени, вызывая развитие венозного полнокровия, дистрофических и склеротических изменений.
3. В ходе проведенного исследования описанные нами морфологические изменения в печени в дальнейшем онтогенезе могут стать предпосылкой к развитию патологии гепатобилиарной системы у таких детей.

Перспективой дальнейших исследований является проведение морфометрического исследования печени мертворожденных от матерей с гипертонической болезнью, и изучение морфогенеза склеротических изменений в эксперименте.

References

1. Barynova YV. Patogenez antenatalnoy smerty: fenotypy plodovykh poter y tanatogenez. *Rosyyskiy vestnyk akushera-gynekologa*. 2015; 15(1): 68-78. [Russian]
2. Belousova TV, Andryushyna YV. Zaderzhka vnutryutrobnogo razvytiya y ee vlyanye na sostoyanye zdorovya detey v posleduyushchye peryody zhizny. *Vozmozhnosti nutrytyvnoy korrektsyy. Voprosy sovremennoy pedyatriy*. 2015; 14(1): 23-30. [Russian]
3. Bogdanova RF, Shyryaeva GP. Sovremennyye aspekty vlyanyaya gypertonycheskoy bolezny beremennykh na sostoyanye zdorovya ploda y novorozhdennogo. *Medytsynskyy vestnyk Bashkortostana*. 2015; 10(1): 103-7. [Russian]
4. Vakhytova LF. Vlyanye perynatalnoy gypokssy na pokazately membranolyza u novorozhdennykh. *Kazanskiy medyt-synskyy zhurnal*. 2004; 85(1): 33-5. [Russian]
5. Grechko DI. Patomorfologichni zminy pechinky mertvonarodzhenykh ta pomerlykh novonarodzhenykh pry platsentarniy nedostatnosti. *Klinichna ta eksperymentalna patologiya*. 2012; XI(39): 47-50. [Ukrainian]
6. Gryshchenko VY, Yakovtsova AF. *Krupnyy plod*. K: Zdorov'ya; 1991. 184 s. [Russian]
7. Zymatkyn SM, Markovets NY. Sravnytel'naya anatomiya pecheny y zhelchevyvodyashchykh putey cheloveka y krysy. *Vestnyk VGMU*. 2016; 15(3): 18-23. [Russian]
8. Lapach SK, Chubenko AV, Babykh PN. *Statysticheskiye metody v mediko-byologicheskyykh yssledovaniyakh s yspolzovaniyem Exel*. K: MORYON; 2001. p. 144-55. [Russian]
9. Makarov OV, Salykhova YR, Ozymkovskaya EP, Zoryna TP. Morfofunktsional'naya nezrelost donoshennykh novorozhdennykh. *Vestnyk RGMU*. 2009; 4: 42-6. [Russian]
10. Myroshnychenko MS, Markovskyy VD, Sorokyna YV. Vlyanye khronicheskoy vnutryutrobnoy gypokssy na morfofunktsionalnye osobennosti organov mochevydylitel'noy systemy plodov y novorozhdennykh. *Morfologiya*. 2013; VII(2): 57-60. [Russian]

11. Protsenko ES. Analiz stromalno-parenkhymatoznykh sootnoshenyy pecheny plodov y novorozhdennykh ot materey s preeklampsyey. *Medytsyna sogodni i zavtra*. 2011; 3(52): 15-9. [Russian]
12. Protsenko ES. Morfometrycheskaya kharakterystyka gepatotsytov plodov y novorozhdennykh ot materey s sakharnym dyabetom. *Eksperymentalna i klinichna medytsyna*. 2010; 4(49): 25–8. [Russian]
13. Protsenko ES, Sorokyna YY. Morfometrycheskiye yzmeneniyya pecheny plodov y novorozhdennykh, rozhdenykh ot materey s anemyey. *Visnyk morfologiyi*. 2010; 16(2): 453–6. [Russian]
14. Protsenko ES, Remneva NA. Pokazately massy pecheny y massy tela plodov y novorozhdennykh ot materey s zhelezodefytynoy anemyey, preeklampsyey y sakharnym dyabetom. *Morfologiya*. 2013; VII(1): 65-72. [Russian]
15. Protsenko ES, Nevzorov VP. Ultrastruktura kletok pecheny plodov y novorozhdennykh ot materey s preeklampsyey. *Svit medytsyny ta biologiyi*. 2013; 2: 78-81. [Russian]
16. Berti, IR, Sochio DK, Bampi R. Chronic hypertension and pregnancy at a tertiary-care and university hospital. *Hypertension in Pregnancy*. 2012; 31(3): 350-6. <https://doi.org/10.3109/10641955.2010.525279>
17. Madan A, Varma S, Cohen HJ. Developmental stage-specific expression of the alpha and beta subunits of the HIF-1 protein in the mouse and human fetus. *Mol Genet Metab*. 2002 Mar; 75(3): 244-9. PMID: 11914036. DOI: 10.1006/mgme.2001.3293
18. Zadorozhnaia TD, Eshchenko OI. The morphological changes in the liver of fetuses and newborns in placental insufficiency due to maternal cardiovascular pathology. *Arkh Patol*. 1990; 52(7): 39-43. PMID: 2285362

УДК 616.36-091.8-053.18:618.3-06-001.8

МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕЧІНКИ ДОНОШЕНИХ МЕРТВОНАРОДЖЕНИХ, ЩО РОЗВИВАЛИСЯ В УМОВАХ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ МАТЕРІ

Зотова А. Б.

Резюме. Одним з провідних чинників, що призводять до дефіциту кисню у плода, є гіпертензія вагітних, яка часто є причиною передчасних пологів і має високий відсоток перинатальної смертності, а також призводить до безлічі важких станів, серед яких: відшарування нормально розташованої плаценти, прогресуюча плацентарна недостатність, синдром затримки росту плода, що закономірно проявляється різними відхиленнями в стані здоров'я новонародженого. Метою даної роботи було виявлення морфологічних особливостей печінки доношених мертвонароджених, що розвивалися в умовах гіпертонічної хвороби II стадії у матері. Матеріалом дослідження стала тканина печінки мертвонароджених терміном гестації 37–40 тижнів. Весь досліджуваний матеріал був розділений на дві групи. До групи порівняння увійшли мертвонароджені від здорових матерів (12 випадків), померлих внаслідок гострого порушення пуповинно-плацентарного кровообігу та родової травми. Досліджувану групу склали мертвонароджені, виношені в умовах хронічної внутрішньоутробної гіпоксії, обумовленою наявністю у матері гіпертонічної хвороби II стадії (25 випадків). В ході проведеного дослідження в печінці доношених мертвонароджених, що розвивалися в умовах хронічної внутрішньоутробної гіпоксії відзначалося достовірне зниження маси тіла на 14,7% і зниження довжини тіла на 6%; збільшення коефіцієнту маса печінки/маса тіла мертвонароджених досліджуваної групи на 28,95%.

Хронічна внутрішньоутробна гіпоксія мертвонароджених, обумовлена наявністю у матері гіпертонічної хвороби II стадії, чинить негативний вплив на морфологічний стан як паренхіматозного, так і судинно-стромального компонентів печінки. Дані зміни в подальшому онтогенезі можуть призвести до розвитку патології гепатобіліарної системи у таких дітей.

Ключові слова: хронічна внутрішньоутробна гіпоксія, гіпертонічна хвороба, мертвонароджений, печінка.

UDC 616.36-091.8-053.18:618.3-06-001.8

Morphological Features of the Liver of Full-Term Stillbirths Developing in Conditions of hypertensive disease of the mother

Zotova A. B.

Abstract. The hypoxic condition of the fetus and a newborn is one of the leading causes of perinatal morbidity and mortality. One of the leading factors bringing to deficiency of fetal oxygen is hypertension of pregnant women, which often causes premature birth and has a high percentage of perinatal mortality. In addition, the presence of arterial hypertension in a pregnant woman can lead to a number of severe conditions, including: a detachment of the normally located placenta, progressive placental insufficiency, fetal growth retardation syndrome, and in severe cases, asphyxia and fetal death. Disorders of intrauterine development of the fetus in conditions of chronic fetoplacental insufficiency in pregnant women together with arterial hypertension naturally lead to various deviations in the state of newborns health.

The purpose of this work was to identify the morphological features of the liver of full-term stillbirths, subjected to the influence of chronic intrauterine hypoxia, which was due to mother's hypertension of the II stage.

The material of the study was the liver tissue of stillbirths with a gestation period of 37-40 weeks. The entire study material is divided into two groups. The group I included stillborn children, from healthy mothers (12 cases), who died due to acute violation of umbilical-placental blood circulation and birth trauma. The group II was stillbirths (25 cases), affected by chronic intrauterine hypoxia, resulting from chronic placental insufficiency, which was due to mother's hypertension of the II stage.

Body weight and liver weight of the stillbirths were determined by weighing. We measured the length of the stillbirths to calculate a coefficient that showed the ratio of liver weight to body weight. Morphologically, the liver was studied using histological (hematoxylin and eosin, picrofuxin by van Gison method) stains.

We determined that stillbirths from mothers suffering from hypertonic disease of the II stage had a 14.7% deficit in body weight, a 6% deficit in body growth, a significant increase in the liver mass / fetal weight ratio by 28,95% compared with the control group.

With a review microscopy of liver preparations of full-term stillbirths bore in conditions of chronic intrauterine hypoxia, we determined significant morphological changes in comparison with the control group. We noted multiple small foci of extramedullary hematopoiesis and periportal fatty vacuoles mostly in the central parts of the hepatocytes often observed in the state of hydropic dystrophy. These changes are most likely the result of chronic intrauterine hypoxia, which occurred during extragenital pathology of the mother. We also paid attention to the development of the stromal component in the liver in the stillbirths of group II, which indicated the presence of sclerotic processes.

In the liver of stillbirths of the group II, we noted a combination of sclerotic processes with significant hemodynamic disturbances (in some vessels of the microcirculatory bed, signs of stasis of the formed elements of blood, their expressed expansion and fullness) in all cases.

Thus, mother's hypertensive disease of the II stage has an adverse effect on both the parenchymal and the vascular stromal component of the liver of stillbirths. In this regard, the data which we have obtained should create alertness among neonatologists and gastroenterologists and indicate the need for dynamic monitoring of the hepatobiliary system in such children.

Keywords: chronic intrauterine hypoxia, hypertensive disease, stillbirth, liver.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 05.06.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування