

УДК: 618.3-008.6616.36]-036.88-091.8

## ПАТОГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ИЗМЕНЕНИЙ В ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ, УМЕРШИХ ОТ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ ГЕСТОЗА

*В.Н. Ольховская*

Харьковская медицинская академия последипломного образования

### РЕЗЮМЕ

В статье проведен анализ по данным центральной прокуратуры г. Харькова в 80 случаях летальных исходов женщин-родильниц, умерших от эклампсии в г. Харькове за истекшие 20 лет (1983-2003 г.г.) с морфологическим исследованием препаратов печени умерших женщин. В ходе проведенной работы определили, что морфологический эквивалент печеночной недостаточности выражен во всех случаях эклампсии, явившейся причиной смерти родильниц. Проявляется в виде некроза и дистрофии гепатоцитов, ведущего к коллапсу стромы, нарушениями белкового обмена с преимущественной локализацией в центрлобулярных отделах долек, жировой дистрофией гепатоцитов, диффузной лимфогистиоцитарной инфильтрацией на фоне истощения компенсаторно-адаптационных механизмов. Профилактические и лечебные мероприятия при гестозе должны быть направлены на защиту печени.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** преэклампсия беременных, гепатаргия, морфологические изменения гепатоцитов

Постановка проблемы в общем виде. Несмотря на достижения в диагностике и лечении гестоза беременных, частота которого варьирует от 8% до 12%, он продолжает оставаться одним из самых грозных осложнений беременности и продолжает определять показатели перинатальной и материнской смертности [2]. Наиболее тяжело протекает послеродовая эклампсия, нередко заканчиваясь гибелью женщины [1]. Рядом исследователей отмечается, что в 60-80 % случаев у пациенток с тяжелыми формами гестоза поражается печень с развитием гепатаргии, реже возникает острая почечная недостаточность (некротический нефроз). В тяжелых случаях возможно развитие полиорганной недостаточности с поражением печени, почек, головного мозга и развитием ДВС - синдрома [3, 7, 8].

Связь проблемы с важными научными и практическими заданиями. Работа выполнена в соответствии с комплексной научно-исследовательской работой кафедры перинатологии и гинекологии Харьковской академии последипломного образования (государственный регистрационный № 0198U004321) и в соответствии с национальной программой Украины «Улучшение положения женщин, охраны материнства и детства».

Анализ последних исследований и публикаций. В современной литературе широко отражены вопросы этиологии и патогенеза позднего гестоза, представлена информация о тесной взаимосвязи тяжести гестоза с нарушением функции печени. За последние годы изучен патогенез и представлены диагностические критерии HELLP-синдрома – наиболее тяжелого осложнения гестоза, определяющего материнскую смертность в акушерских стационарах. Доказана необходимость использования гепатопротекторов

при тяжелых формах гестоза.

Выделение нерешенных ранее частей общей проблемы. Гестоз, развивается, как правило, с 30 недель беременности, в тоже время существует точка зрения, согласно которой начало развития преэклампсии приходится на более ранние сроки гестации, а к 30 неделе возникает клиническая манифестация [6]. Большой интерес представляют характерные особенности нарушения функции печени при гестозе, знание которых позволит более дифференцированно подходить к выбору гепатопротекторной терапии. Существует необходимость в установлении ранних диагностических критериев вовлечения в патологических процесс ткани печени, что позволит своевременно начать патогенетически обоснованную терапию.

Цель работы. Выявить наиболее характерные гистологические изменения в печени при тяжелых формах гестоза, чтобы определить характер нарушений функции печени при гестозе.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

По материалам Центральной прокуратуры города Харькова нами проведен анализ 80 случаев летальных исходов женщин-родильниц, умерших от эклампсии в г. Харькове за истекшие 20 лет (1983-2003 г.г.) с морфологическим исследованием препаратов печени умерших женщин.

Возраст женщин колебался от 18 до 35 лет. Максимальное количество женщин-родильниц умерло в возрасте 21 и 23 года. В большинстве случаев развитие эклампсии происходило после родов.

У всех женщин выявлены гистологические признаки поражения печени, у 20 они сочетались с патологией почек (острая почечная недостаточность), еще у 20 умерших

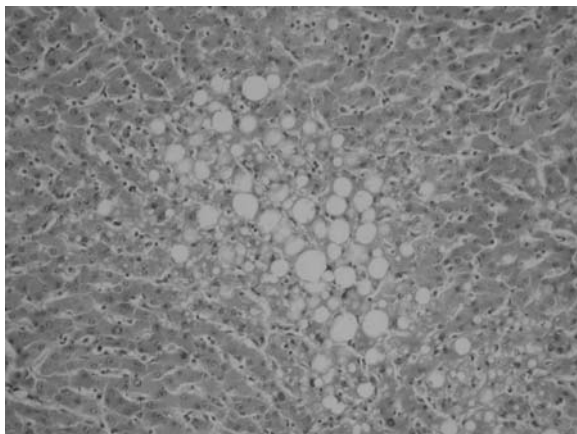
наблюдалось поражение легких, эмболические осложнения, эндотоксический шок, послужившие причиной смерти.

Послеродовая эклампсия отмечена при родоразрешении в сроке гестации 31-32 недели у 60 умерших женщин, у 20 на 35 неделе гестации, 18-ти на 39-40 неделе и только у 2-х в сроке 27 недель. У 5 женщин эклампсия развивалась на фоне хронической экстрагенитальной патологии – гломерулонефрита и пиелонефрита.

Морфологическое исследование печени проводилось на парафиновых срезах, которые изготавливались на обычном микротоме, толщиной 0,5 мкм с помощью обычных гистологических методов. Производилась окраска гематоксилин эозином, пикрофуксин по ван Гизон и Маллори. Проводилась гистохимическая оценка: ШИК-реакция, реакция Фельгена-Россенбека для определения дезоксирибонуклеопротеидов (ДНП); реакция Браше для выявления рибонуклеопротеидов (РНП), реакция по Даниэлли на общий белок. Интенсивность гистохимических реакций учитывалась на цитоспектрофотометре «Ломо» и выражалась в условных единицах оптической плотности. Липиды в цитоплазме клеток выявлялись Суданом III.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ препаратов позволил определить различную степень альтеративных изменений, обнаруженных в печени умерших женщин-родильниц. Поскольку, выявленные нами морфологические изменения в печени,



**Рис. 1.** Мелкокапельное ожирение гепатоцитов (окраска Судан III 1×200)

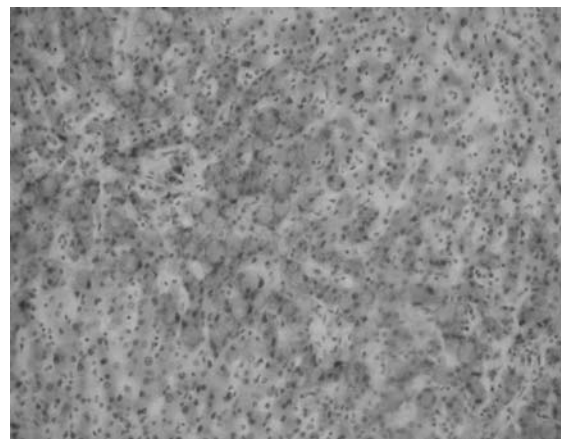
Цитоплазма указанных гепатоцитов оптически плотная с повышением интенсивности реакции на общий белок  $0,1894 \pm 0,0026$  усл. ед. опт. плотн. Нередко выявлялась гиперплазия звездчатых эндотелиоцитов, а также появлялись единичные двуядерные гепатоциты (рис. 3).

были полиморфны, мы сочли целесообразным дать морфологическое описание по степени тяжести развития патологических изменений, возникающих в печени при эклампсии.

В 10 случаях в печени обнаружены следующие морфологические изменения. В центральных венах долек печени выявлено умеренно выраженное полнокровие с переходом последнего на межбалочные капилляры и легким расширением последних. В прилежащих к центральным отделам гепатоцитах ядра округлой формы, содержали эухроматин, богаты ДНП с умеренно выраженной интенсивностью реакции  $0,3426 \pm 0,0034$  усл.ед.опт.плотн. Цитоплазма эозинофильна в ней выявлена умеренно выраженная белковая дистрофия, что документировалось слабой интенсивностью реакции на общий белок и соответственно равнялась –  $0,1284 \pm 0,0023$  усл.ед.опт.плотн. Вокруг ядра гепатоцитов цитоплазма клеток пиронинофильна с малой интенсивностью реакции на РНП ( $0,1865 \pm 0,0053$  усл.ед.опт.плотн.).

По мере продвижения к зоне перипортальных трактов появлялись гепатоциты, в цитоплазме которых локализовались мелкокапельные суданофильные включения (рис. 1).

Тут же встречались гепатоциты с мелкими насыщенными гетерохроматином округлыми ядрами, так называемые темные ядра (рис. 2) со снижением интенсивности реакции на ДНП, которая соответственно равнялась  $0,2584 \pm 0,0031$  усл.ед.опт.плотн.



**Рис. 2.** Гепатоциты с плотными мелкими ядрами (окраска гематоксилин эозин 1×400).

В 50 случаях морфологические изменения в печени характеризовались более выраженными альтеративными процессами. Практически во всех случаях обнаруживалось расширение и полнокровие центральных вен с переходом на межбалочные капилляры со скоплением в них эритроцитов по типу «мо-

нетных столбиков», расширение перикапиллярного пространства.

Структура печеночных балок была сохранена. Степень выраженности дистрофических изменений в гепатоцитах неоднородна. В одних случаях в гепатоцитах центральнобулярных отделов встречалась преимущественно паренхиматозная белковая дистрофия, степень выраженности которой уменьшалась к периферии долек. В других же преобладала гиалиново-капельная дистрофия.

Однако наряду с коагуляционным типом дистрофических процессов встречался коликационный тип в виде гидропической дистрофии с выраженным просветлением цитоплазмы и соответственным снижением интенсивности реакции на РНП, оптическая плотность которой равнялась  $0,1974 \pm 0,0003$  усл. ед. опт. плотн. Окраска на общий белок позволяла выявить усиление окрашивания цитоплазмы гепатоцитов, с соответственным увеличением оптической плотности до  $0,3005 \pm 0,0023$  усл. ед. опт. плотн.

Наряду с вышеизложенным по периферии

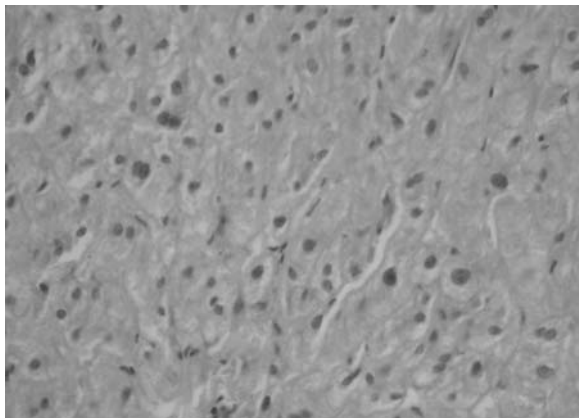


Рис. 3. Двухядерные гепатоциты с перипортальной клеточной инфильтрацией (окраска гематоксилин эозин  $1 \times 400$ )

интенсивность реакции на ДНП у таких ядер резко падала и составляла  $0,1264 \pm 0,0026$  усл. ед. опт. плотн. Цитоплазма этих клеток была также несколько просветлена со слабо выраженной пиронинофилией, нередко содержала среднекапельные суданофильные включения, окрашенные в краснооранжевый цвет.

В этой же группе умерших женщин имелись изменения в печени в виде выраженно-го полнокровие центральных вен с расширением межбалочных капилляров и пространств Диссе, а также массивной пролиферацией звездчатых эндотелиоцитов.

Наряду с указанными изменениями обнаруживались обширные лимфогистиоцитарные инфильтраты вблизи портальных вен с очаговым нарушением балочного строения

долек обнаруживались гипертрофированные гепатоциты с наличием одного крупного ядра или двух небольших ядер, со снижением интенсивности реакции на ДНП, оптическая плотность равнялась  $0,1945 \pm 0,0273$  усл. ед. опт. плотн. Цитоплазма клеток с усилением эозинофилии и соответственно увеличением интенсивности реакции на общий белок с оптической плотностью  $0,3153 \pm 0,0033$  усл. ед. опт. плотн. Перипортальные тракты подчеркнуты с расширенными полнокровными венами и слабым развитием вокруг триад соединительной ткани, окрашенной по ван Гизон в нежный красноватый цвет. Иногда перипортальные тракты удлинены, вокруг последних диффузная круглоклеточная инфильтрация, представленная лимфоцитами (рис. 3), эозинофилами с примесью единичных плазматических клеток.

В некоторых случаях появлялись отдельные гепатоциты с резко просветленными так называемыми «пустыми» ядрами округлой формы без ядрышек и четко контурирующей оболочкой ядра (рис. 4).

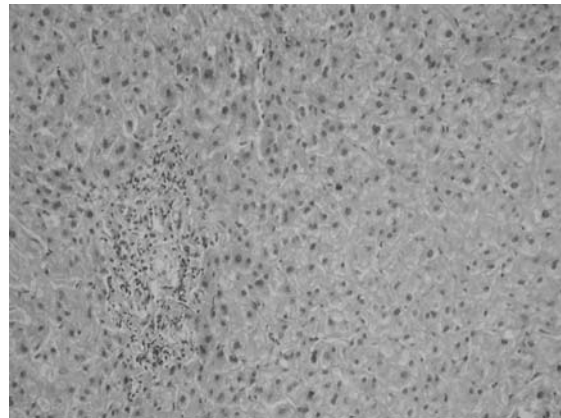


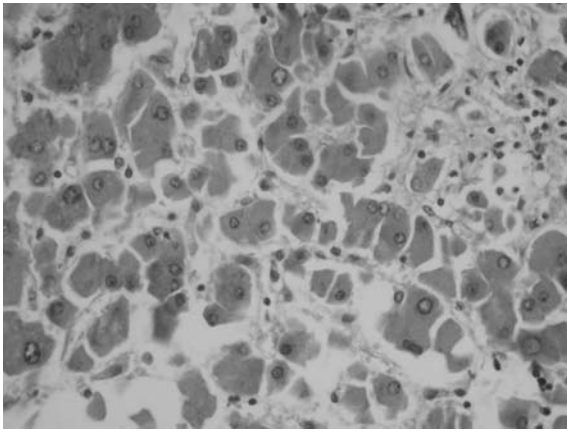
Рис. 4. Гепатоциты с просветленными ядрами и цитоплазмой (окраска гематоксилин эозин  $1 \times 400$ )

и единичные погибшие гепатоциты с мелкими холестазами (рис. 5).

По периферии дольки, а иногда в средней трети выявлялись гепатоциты со сморщенным ядром, нередко смещенным на периферию, а также участки печеночных клеток, в которых отсутствовали ядра, а цитоплазма была оптически плотна, нередко фрагментирована (рис. 6). В портальных трактах была лимфогистиоцитарная инфильтрация (рис. 7).

У 40 женщин, где основной причиной смерти явилась гепатаргия, выявлены наиболее тяжелые изменения в печени. Макроскопически такая печень получила название «пестрая печень» за счет чередования ярко красных очагов полнокровия и кровоизлияний желтых участков и сероватых полей некроза. У большей части умерших женщин

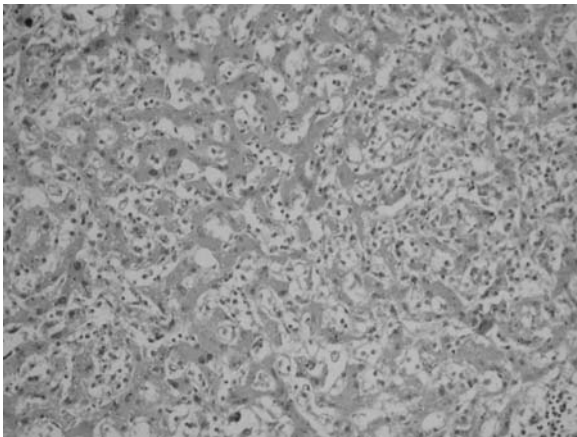
обнаруживались массивные субкапсулярные гематомы.



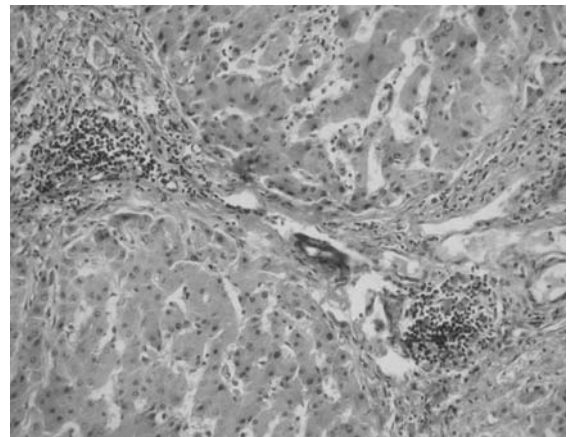
**Рис. 5.** Нарушение балочного строения, мелкие холестазы (окраска гематоксилин эозин 1×200).

При микроскопическом исследовании в одних случаях обнаруживались преимущественно централобулярные, иногда мостовидные некрозы в дольках, то есть начинались последние преимущественно в центре долек, распространялись до средней трети, а затем в виде узкой полоски проходили оставшуюся часть дольки и снова расширялись к портальным трактам (рис. 8).

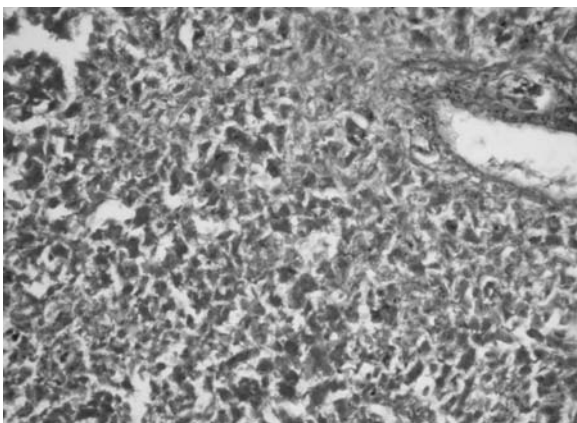
Кроме этого выявлялся выраженный коллапс стромы, особенно в центре долек. По периферии долек появлялось значительное количество двуядерных и многоядерных гепатоцитов, а также гепатоцитов с называемыми «пустыми ядрами». Имелись гепатоциты с мелкими гетерохроматинными насыщенными ядрами, в цитоплазме которых содержалось большое количество суданофильных мелко-, средне- и крупнокапельных включений (рис. 9).



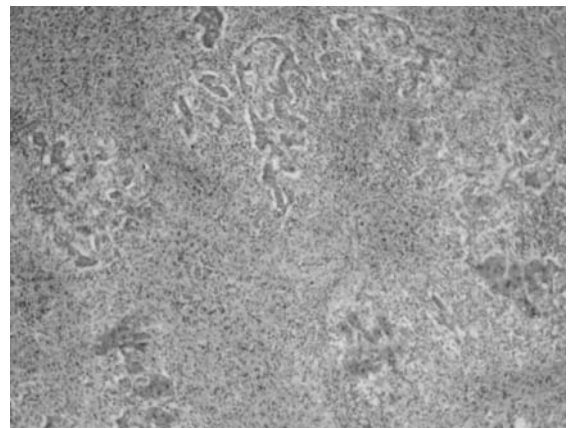
**Рис. 6.** Очаги погибших гепатоцитов (окраска гематоксилин эозин 1×400)



**Рис. 7.** Лимфогистиоцитарная инфильтрация в перипортальных трактах (окраска гематоксилин эозин 1×200)



**Рис. 8.** «Мостовидные» некрозы в печени (окраска гематоксилин эозин 1×200)



**Рис. 9.** Крупнокапельное ожирение гепатоцитов (окраска гематоксилин эозин 1×200)

Во многих гепатоцитах ядра мелкие, оптически плотные, с резко просветленной цитоплазмой, располагались эксцентрично.

В двух случаях этой группы регистрировалась ядерная желтуха на фоне тяжелой паренхиматозной желтухи, с развитием пече-

ночно-почечной недостаточности.

Изменения в печени у умерших женщин коррелировали со степенью тяжести гестоза. Обнаруживались прежде всего выраженные дистрофические и некротические изменения гепатоцитов, характеризующиеся нарушени-

ем белкового обмену, преимущественно коагуляционного типа на фоне расстройства кровообращения. Причем указанные морфологические изменения при легких формах эклампсии появлялись преимущественно в центролобулярных отделах долек печени и документировались неравномерно выраженным перераспределением гранул белка в цитоплазме клеток, вначале перинуклеарно, а затем по всей цитоплазме клеток. По мере усиления степени тяжести эклампсии коагуляционный тип повреждения гепатоцитов сменялся коликационным с лизисом ядра и фрагментацией цитоплазмы. Параллельно этому, согласно вышеизложенному, появлялась различной степени выраженности и локализации жировая дистрофия гепатоцитов. Согласно В.В.Серову степень выраженности альтерации определяется размерами суданофильных включений. Обнаруженное нами, распространенное по всей дольке средне – и крупнокапельное ожирение гепатоцитов свидетельствует о значительном нарушении функции последних [4, 5].

Гибель гепатоцитов сопровождалась нарушением балочного строения, появлением коллапса стромы и очаговой или диффузной лимфогистиоцитарной инфильтрацией.

Закономерным следует считать повыше-

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бурдули Г.М., Фролова О.Г. Репродуктивные потери. - Москва. -1997. - С. 75-78.
2. Венцківський Б.М., Запорожан В.М., Сенчук А.Я. Гестози вагітних: Навчальний посібник.-К.: Аконт. - 2002. - 112 с.
3. Иваников И.О., Сюткин В.Е., Говорун В.М. Общая гепатология. - Москва. - 2002. - 111 с.
4. Серов В.В., Бекетова Т.П. //Архив патологии. - 1990. - № 1. - С. 36-42
5. Серов В.В., Пальцева М.А. Патогистологическая анатомия. - Москва. - 1998. - С. 493-494.
6. Brown M.A. // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. - 1995. - Vol. 22. - № 11. - P. 781-791.
7. Dekker G.A., Sibai B.M. // Am. J. Obstet. Gynecol. - 1998. - Nov. - Vol. 179/ - № 5. - P. 1359-1375.
8. Douglas K.A., Redman C.W.G. // Brit. Med. J. - 1994. - Vol. 309. - P. 1395-1400.

## ПАТОГІСТОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЗМІН В ПЕЧІНЦІ У ХВОРИХ, ПОМЕРЛИХ ВІД ВАЖКИХ ФОРМ ГЕСТОЗУ

*В.М. Ольховська*

Харківська медична академія післядипломної освіти

#### РЕЗЮМЕ

В статті проведено аналіз за даними центральної прозектури м. Харкова у 80 випадках летальних виходів жінок-породілля, померлих від еклампсії в м. Харкові за минулі 20 років (1983-2003) з морфологічним дослідженням препаратів печінки померлих жінок. Під час проведення роботи визначили, що морфологічний еквівалент печінкової недостатності проявляється во всіх випадках еклампсії, явившейся причиною смерті породілля. Виявляється у вигляді некрозу та дистрофії гепатоцитів, які призводять до коллапсу стромы, порушенням білкового обміну з переважною локалізацією в центролобулярних відділах долек, жировій дистрофією гепатоцитів, дифузною лімфогістеоцитарною інфільтрацією на фоні виснаження компенсаторно-адаптаційних механізмів. Профілактичні та лікувальні заходи при гестозі повинні бути спрямовані на захист печінки.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** прееклампсія вагітних, гепатаргія, морфологічні зміни гепатоцитів

ние полиплоидии гепатоцитов в виде двуядерных клеток, гепатоцитов с крупными светлыми ядрами богатых множеством ядерышек, что свидетельствует о напряженности компенсаторно-адаптивных процессов в органе.

Отражением истощения компенсаторно-адаптивных механизмов является появление гепатоцитов с так называемыми «пустыми ядрами».

#### ВЫВОДЫ

Таким образом, в результате проведенных исследований печени выявлено, что морфологический эквивалент печеночной недостаточности выражен во всех случаях эклампсии, явившейся причиной смерти родильниц. В связи с чем профилактические и лечебные мероприятия при гестозе, прежде всего, должны быть направлены на защиту печени.

Перспективным является изучение стадийности развития печеночной патологии при гестозе, поиск диагностических критериев вовлечения в патологический процесс печеночной ткани, что позволит выбрать патогенетически обоснованную гепатопротекторную терапию.

## **PATHOHISTOLOGICAL CHARACTERISTICS OF CHANGES IN THE LIVER OF THE PATIENTS WHO DIED FROM A HIGH DEGREE OF PREECLAMPSIA**

*V.N. Olkhovskaya*

The Medical Postgraduate Academy of Kharkov

---

### **SUMMARY**

By the data of the Kharkov Central Dissecting Room, the article analyses 80 cases of lethal outcomes in puerperal who died from eclampsia in Kharkov within the past 20 years (1983-2003) with a morphological study of liver preparations from the dead women. In the course of the work done it has been revealed that the morphological equivalent of hepatic insufficiency was expressed in all the cases of eclampsia which caused the death of the puerperae. It is manifested in the form of necrosis and dystrophy of hepatocytes with a resultant collapse of the stroma, as well as in disturbances of protein metabolism mostly localized in the central lobular portions of the lobes, fatty degeneration of hepatocytes, a diffuse lymphohistiocytic infiltration against a background of exhaustion of compensatory-adaptive mechanisms. Prophylactic and remedial measures in gestosis must be directed at protection of the liver.

**KEY WORDS:** preeclampsia of pregnancy, hepatargy, morphological changes of hepatocytes